

## **INTRODUCCIÓN**

### **1-Espondiloartropatías.**

#### **1.1. Introducción.**

Las Espondiloartropatías o espondiloartritis (EspA) son un grupo de enfermedades reumáticas crónicas que comparten características clínicas, genéticas, patogénicas y radiológicas que las identifican y, a la vez, las diferencian claramente de otros procesos osteoarticulares inflamatorios (1). Se caracterizan por inflamación preponderante del esqueleto axial (principalmente las articulaciones sacroilíacas), de articulaciones periféricas, de estructuras periarticulares y con manifestaciones extraarticulares como uveítis anterior, lesiones mucocutáneas o fibrosis pulmonar. Genéticamente destacan por su fuerte vínculo con un alelo del complejo mayor de histocompatibilidad HLA B27 y por su negatividad o ausencia del factor reumatoideo, hecho al que debe su anterior denominación de "EspA seronegativas". Los mecanismos patogénicos que desencadenan este grupo de enfermedades permanecen aún insuficientemente aclarados aunque la demostración de infecciones bacterianas junto con la afectación intestinal (2), tanto clínica como subclínica, en pacientes genéticamente predispuestos, sugiere que las interacciones entre la herencia genética y el medio ambiente son claves en la patogenia de las EspA.

#### **1.2 Entidades nosológicas.**

Las enfermedades incluidas actualmente dentro del grupo de las Espondiloartropatías (EspA) son:

- Espondiloartritis anquilosante (EA)
- Síndrome de Reiter y otras artritis reactivas (ARe)
- Artritis psoriásica (formas espondilítica y oligoarticular) (Apso.)
- Artritis de las enterocolopatías inflamatorias (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa) (AEIIC).
- Espondiloartritis juvenil (forma pauci-articular de comienzo tardío de la artritis crónica juvenil) (Esp Juv.)
- EspA indiferenciadas (Eind.)

### **1.3.- Caracteres generales.**

Las enfermedades que componen el grupo de las EspA comparten un amplio espectro semiológico caracterizado por la combinación, en diversos grados, de un síndrome pelvirraquídeo (sacroileitis y espondilitis), un síndrome articular periférico (oligoartritis de predominio en miembros inferiores), un síndrome entesopático (entesitis) y un síndrome extraarticular. Otras cualidades distintivas del grupo son: la superposición de signos y síntomas, como expresión clínica de una base patogénica común; una fuerte asociación con el antígeno de histocompatibilidad HLA-B27; una respuesta inflamatoria característica; una evidente relación con ciertas infecciones (especialmente de piel y mucosas): la exquisita sensibilidad a los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y el asiento preferente de las lesiones inflamatorias sobre las entesis (puntos anatómicos de inserción ósea de tendones, fascias y ligamentos); generalmente de naturaleza inflamatoria (entesitis) que acontece tanto periféricamente como en la columna vertebral, con tendencia a producir fibrosis, osificación, y formación de hueso nuevo, provocando el fenómeno de anquilosis ósea, desarrollo de osificaciones, hacia las que evolucionan las entesopatías tras las crisis inflamatorias, que les confiere un rasgo patognomónico.

## **1.4 Patogenia**

Actualmente, se reconocen varios factores implicados en la patogenia de las EspA:

### **1.4.1 Factor genético: asociación con el Antígeno HLA-B27.**

Desde la década de los 70 se conoce la asociación entre EA y el antígeno de histocompatibilidad HLA-B27. La prevalencia del HLA-B27 en la población caucásica no suele ser superior al 8% mientras que alrededor del 90% de los pacientes con EA y algo menos en las demás EspA presentan este antígeno positivo. Los 25 alelos o subtipos descritos hasta ahora, tienen una diferente distribución así como una desigual capacidad para inducir la enfermedad.

### **1.4.2. Factor ambiental.**

La relación de las infecciones con las EspA permite distinguir dos variedades: Una en que la inflamación articular se desarrolla poco tiempo después o durante una infección, generalmente del tracto gastrointestinal o genitourinario, tal es el caso de las artritis reactivas y el síndrome de Reiter. La otra variedad es aquella en la que no se puede evocar directamente el papel de una infección y su relación con ella sólo es sugerida por datos epidemiológicos o por estudios de laboratorio, como sucede con la espondilitis anquilosante, artritis psoriásica y artritis de las enterocolopatías inflamatorias crónicas.

### **1.4.3. Teoría del péptido artritogénico.**

La base de la teoría más aceptada, por el momento, para el desarrollo de las EspA aunque todavía no suficientemente aclarada, está sustentada por la interacción entre las moléculas HLA (principalmente de clase I, pero con posibilidades de que también participen otras de clase II), los péptidos derivados de microorganismos (generalmente

enterobacterias) y los linfocitos T (CD4 y CD8, que tienen receptores altamente específicos). La forma en que estos elementos patogénicos se interrelacionan para producir una EspA en un individuo concreto es objeto actualmente de discusión, aceptándose como hipótesis con más posibilidades de confirmación, el modelo denominado como del “Péptido Artritogénico”, este modelo basado en la teoría del mimetismo molecular implica la existencia de un péptido de origen bacteriano o viral que con una secuencia aminoacídica idéntica a la de un fragmento de una proteína propia del tejido articular pe. Colágeno, etc., o quizá de la misma molécula B27. La infección rompería la tolerancia inmunológica y se produciría una respuesta autoinmune contra esta molécula.

#### **1.4.4 Citoquinas:**

Finalmente, el daño tisular en las EspA se produciría por el estímulo de los linfocitos T citotóxicos y estaría mediado por las citoquinas, especialmente TNF alfa (factor de necrosis tumoral) e interleukina 6.

El papel de las citoquinas en la génesis de las lesiones de las EspA ha sido objeto de pocos trabajos de investigación, en evidente contraste con lo que se conoce de otras enfermedades reumáticas, particularmente la AR (artritis reumatoide), y de entre ellos hay importantes discordancias. Sin embargo, es evidente la importancia de identificar (3) qué citoquinas u otros marcadores circulantes son relevantes en la patogenia de las diversas lesiones de las EspA (entesitis, anquilosis, fibrosis, enterocolitis, uveítis, sinovitis, etc.). Se han documentado niveles elevados de IL-6 y TNF- $\alpha$  en situaciones de actividad inflamatoria de EA (4) en la forma clínica predominantemente axial. Igualmente se encontraron elevadas la IL-10 en un grupo de pacientes con EspA sin distinción entre las diferentes formas clínicas de los pacientes y el factor angiogénico estimulante endotelial (ESAF).

En modelos de rata en los que la lesión inflamatoria primaria es la de colon, el papel de las citoquinas es mucho más claro que en las que predomina la lesión sinovial. El colon produce, mensajeros para interferón- $\gamma$  (INF- $\gamma$ ), probablemente a través de las células T, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\alpha$ , IL $\beta$  e IL-1RA (receptor antagonista) productos comunes de los

macrófagos activados, mientras que el principal mRNA encontrado en sinovia de estas ratas fue IL-6 y TGF- $\beta$ .

En pacientes con EA, el estudio de RNA en articulaciones periféricas mostró una mayor producción de mensajeros de IL-6 y TGF- $\beta$  (5) por otro lado, en células procedentes de biopsias de sacro ilíacas (sitio predominantemente afectado en las EspA) de pacientes con EA se encontró una gran cantidad de mRNA TNF- $\alpha$  y de TGF- $\beta$ .

El TNF- $\alpha$  se considera como el mediador clave en el desarrollo de la respuesta inflamatoria, pudiendo, su sobreproducción, dar lugar al desarrollo de enfermedades inflamatorias; es capaz de inducir diversas bioactividades con otras citoquinas y actuar sobre procesos de diferenciación y/o proliferación sobre varios tipos celulares, distinta según el tipo celular por lo que los efectos del TNF- $\alpha$  pueden ser beneficiosos o perjudiciales; entre ellos está la mediación sobre remodelamiento tisular, protección frente a infecciones parasitarias, estímulo para la producción de reactantes de proteínas de fase aguda de la inflamación, citotoxicidad, caquexia, lesiones tisulares, shock irreversible e incluso muerte. También modula la actividad de lipoproteinlipasa e induce la producción de otras interleuquinas particularmente la IL-6, activa la adhesión de células endoteliales, incrementa actividades procoagulantes y estimula la proliferación de fibroblastos. La unión a fármacos que se unen específicamente al TNF- $\alpha$ , puede inhibir o evitar las interacciones de esta citoquina con sus receptores celulares, previniendo así el efecto deletéreo causado por el exceso de TNF- $\alpha$ .

El TNF- $\alpha$  está involucrado en las lesiones características de la EA y en algunas patologías íntimamente ligadas a las EspA tales como enfermedad de Crohn y psoriasis.

### **1.5. Clasificación de las EspA:**

Para cada una de las entidades que conforman las EspA existen criterios diagnósticos ampliamente aceptados y de gran utilidad clínica. Sin embargo, la aplicación estricta de cualquiera de estos sistemas de criterios exige la presencia de signos o síntomas que, por su propia naturaleza, son de aparición tardía y además debido a que el campo de las EspA es más amplio que la suma de cada una de éstas entidades, como ocurre en el caso de las EspA indiferenciadas, oligoartritis seronegativas, dactilitis, uveítis,

entesitis..., se han propuesto dos sistemas de criterios para la clasificación de las EspA. Ambos sistemas están basados en el estudio de los denominadores comunes a todas estas enfermedades, que permiten clasificarlas sin dificultad como grupo, e incluso afinar en el diagnóstico de la entidad nosológica mucho antes de la aparición de aquellos signos o síntomas tardíos: Criterios de B. Amor y los Criterios del European Spondylarthropathy Study Group (ESSG) (Apéndice A). Ambos sistemas de criterios, han mostrado excelentes cualidades en términos de sensibilidad y especificidad y han sido validados en diversos grupos de población, demostrando ser de gran utilidad en la práctica clínica reumatológica (6).

## **1.6. Espondiloartritis anquilosante.**

La EA es el prototipo de las enfermedades inflamatorias del aparato locomotor que afectan al esqueleto axial, englobadas bajo el término de *EspA*. Se caracteriza por evolucionar mediante brotes inflamatorios que característicamente, afectan de forma preferente a las articulaciones sacroilíacas y al raquis con tendencia a la fibrosis y frecuentemente a la posterior anquilosis. En numerosas ocasiones se afectan igualmente articulaciones periféricas, entesis y otros tejidos extraarticulares.

### **1.6.1 Epidemiología**

La prevalencia de EA en la población general varía en función de las razas y áreas geográficas teniendo una estrecha relación con la frecuencia del HLA-B27 en la población analizada, así se observa una gradación en la prevalencia de norte a sur, de forma que, en el norte de Noruega es de 1,4 % de la población adulta, en contraste con la zona sur de Europa (del 0,2 al 0,8%). Se estima, globalmente, que la prevalencia de EA está en torno al 0,1-0,2 % de la población adulta caucásica, lo que supone el 1-2 % de la población HLA-B27 (+). La EA es más frecuente en varones (con una relación 2-3 a 1), y suele iniciarse en la tercera década de la vida, con un pico de incidencia alrededor de los 20 años. Es muy raro que la enfermedad comience después de los 45

años, y cuando esto ocurre a menudo, es debido a que los síntomas que han presentado durante años han sido mínimos.

### **1.6.2. Manifestaciones clínicas.**

En la mayor parte de los casos, la EA se presenta sobre un paciente adulto joven (< 30 años), que presenta típicamente un dolor vertebral, generalmente lumbosacro, de ritmo inflamatorio (raquialgia inflamatoria) caracterizado por dolor en la región lumbar iniciado de forma insidiosa, que aparece tras un reposo prolongado y mejora con la actividad física, de predominio nocturno y con rigidez matutina.

Se le asocia de forma característica un síndrome sacroilíaco con dolor en nalgas, de forma alternante.

Con la evolución de la enfermedad se produce la rigidez ó anquilosis de la columna vertebral, desarrollándose una cifosis que puede llegar a limitar los movimientos respiratorios torácicos.

Gran parte de los pacientes presenta a lo largo de la enfermedad la afectación de las articulaciones periféricas en miembros superiores ó inferiores; en forma de artritis oligoarticular asimétrica y que predomina principalmente en rodilla o tobillos.

Cuando se afecta la cadera (coxitis), el pronóstico empeora de forma alarmante, pues suele ser bilateral y precoz.

Muy característica es también la aparición de inflamación de las entesis, como la tendinitis aquílea o talalgia.

### **1.6.3. Manifestaciones extraarticulares y complicaciones (síntomas sistémicos):**

La aparición de un cuadro general es también frecuente en la EA, cursando con fiebre, malestar general, pérdida de peso y fatiga.

Otras manifestaciones extra-articulares de la enfermedad son:

- a) Iridociclitis: siendo característica la uveítis anterior, aunque también pueden aparecer otras formas. A veces es la única manifestación de una EA.
- b) Aortitis: como consecuencia de la fibrosis puede producirse la dilatación de la aorta ascendente o del septo interventricular, produciendo por tanto trastornos de la conducción cardiaca. Aparece tras larga evolución en un pequeño porcentaje de los pacientes.
- c) Afectación pulmonar: como consecuencia de la afectación de las articulaciones condroesternales y condrovertebrales, se produce la limitación de los movimientos de la caja torácica.
- d) Afectación neurológica: por compresión medular baja, se producen cuadros como síndrome de cola de caballo.
- e) Afectación renal: pueden aparecer en algunos casos como hematuria o amiloidosis secundaria por depósito.
- f) Osteoporosis: como consecuencia de la pérdida de masa ósea, se producen fracturas vertebrales.
- g) Enteropatías: un gran número de pacientes con EA cursan con enfermedad inflamatoria subclínica con características parecidas a la enfermedad de Crohn.
- h) Piel y mucosas: pueden observarse lesiones tipo psoriasis, pustulosis o eritema nodoso.

#### **1.6.4. Diagnóstico.**

El diagnóstico de la EA es clínico y radiológico y si se aplican los criterios de diagnóstico vigentes (Criterios de Nueva York modificados, ver apéndice B), (7) se exige siempre la existencia de alteraciones radiológicas en grado superior o igual a dos (sacroileitis bilateral) más, al menos, un criterio clínico para establecer un diagnóstico de EA definida.

### **1.6.5. Evaluación de la actividad de la EA.**

Al contrario que en otras enfermedades reumáticas, la actividad clínica de la EA es de difícil evaluación, especialmente en formas axiales, por la escasa presencia de signos clínicos objetivos y la poca sensibilidad de los marcadores biológicos, para ello el ASAS working group ( grupo de trabajo para la evaluación de EA propone un sistema de criterios que cuantifican las características clínicas más relevantes de la enfermedad y cuya ponderación establece un índice de actividad de la misma. Dicho sistema se denomina BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index- apéndice D) y se compone del resultado sobre una escala visual analógica (de 0 a 10 cm.) de fatiga, raquialgia inflamatoria, dolor e inflamación en articulaciones periféricas, dolor en otras áreas (entesis) y rigidez matinal.

La evaluación de la actividad y gravedad de la EA ha sido un tema controvertido, siendo conceptos actualmente en desarrollo y hasta recientemente no se han publicado los primeros criterios de consenso, pues hasta la aparición de las terapias biológicas (especialmente las terapias antiTNF alfa) carecían de “utilidad práctica” en el tratamiento del enfermo con espondilitis.

Para su aplicación es necesaria la utilización de medidas de desenlace específicas. Ello se dificulta por las interrogantes que sobre esta cuestión se han ido planteando:

- 1- ¿Que síntomas reumáticos se deben valorar en los enfermos con espondilitis?
- 2- ¿Que sistema de evaluación se debe utilizar para la valoración de esos síntomas?
- 3- ¿Cuál es el límite cuantitativo o cualitativo de esos síntomas?
- 4- ¿Se debe considerar una enfermedad activa ante la presencia de cualquier síntoma?
- 5- ¿Solo se debe considerar como remisión aquella espondilitis con ausencia total de síntomas?

6- ¿Se deben incluir criterios radiológicos o de laboratorio?

7- ¿Es igual la respuesta a todos los AINEs?

8- ¿Que dosis de AINEs se considera adecuada?

9- ¿Que duración de tratamiento con AINEs es la adecuada?

10- ¿Se debe incluir como criterio de refractariedad la falta de respuesta a otro tipo de tratamientos?

Para la selección de medidas de desenlace en la EA debemos remitirnos de forma obligada a los consensos existentes de ámbito nacional o internacional:

#### **1.6.5.1. OMERACT/ASAS:**

Se conoce como OMERACT a “Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials” “Outcome Measures in Rheumatology”. Se trata de una organización internacional creada para la evaluación de los problemas de medición en patología reumática, que realiza reuniones internacionales bianuales de consenso desde 1992 bajo el respaldo de la ILAR (International League against Rheumatism) y la OMS, siendo su objetivo principal definir una “serie mínima de medidas de actividad de la enfermedad”. La aplicación del proceso OMERACT a la EA, tiene como objetivo seleccionar un conjunto mínimo de medidas para incluir en estudios de diferentes tipos de tratamiento y para la utilización en la práctica clínica en enfermos con EspA. Para este fin existe un comité de expertos conocido como grupo de trabajo para la evaluación de EA (ASAS). Según las recomendaciones del grupo ASAS, los instrumentos de medida específicos para cada dominio serían los expuestos en la tabla 1.

**Tabla 1. Recomendaciones del grupo ASAS**

DOMINIO	INSTRUMENTOS DE MEDIDA
Función física	BASFI ó DFI
Dolor	Dolor de columna y dolor nocturno la ultima semana (EVA)
Movilidad de columna	Schöber modificado, expansión torácica y distancia occipucio-pared
Rigidez de la columna	Duración de la rigidez matutina de columna la última semana (EVA)
Evaluación global de la enfermedad por el enfermo	EVA, última semana
Artritis periférica y entesis	Nº de articulaciones inflamadas (recuento de 44 articulaciones)
Reactantes de fase aguda	VSG,PCR
Astenia	EVA, ultima semana
Estudio RX de columna	Rx ap y lat de col. Lumbar, lateral de columna cervical y antero-posterior de pelvis.

ASAS= Ankylosing spondylitis assessment study .BASFI= Bath ankylosing spondylitis funcional index.DFI= Dougados funcional index.EVA= Escala visual analógica.VSG= velocidad de sedimentación globular.Rx: radiografías, PCR= Proteína C reactiva

En cuanto a la valoración de la actividad y gravedad de la enfermedad, los objetivos son:

- 1- Disponer de criterios homogéneos en estudios clínicos
- 2- Valorar la respuesta al tratamiento convencional (AINEs y terapia física)
- 3- Valorar la respuesta al tratamiento con fármacos de segunda línea (sulfasalazina, metotrexato, talidomida, pamidronato,...).

4- Establecer criterios de utilización y respuesta al tratamiento con terapias biológicas. Recientemente se han elaborado criterios preliminares sobre conceptos estrechamente relacionados con la actividad (8), son los **Criterios de “respuesta al tratamiento con fármacos modificadores de síntomas”**:

- Mejoría porcentual  $\geq 20\%$  y una mejoría neta  $\geq 10$  unidades en una escala EVA de 0-100 en  $\geq 3$  de las 4 variables siguientes:
  - Evaluación global de la enfermedad por parte del enfermo (EVA)
  - Dolor (EVA)
  - Función física ( Bath Ankylosing Spondylitis Function Index: BASFI)
  - Inflamación (Rigidez de columna evaluada por la media de los 2 últimos ítems del BASDAI)
  
- Ausencia de empeoramiento de la variable potencial restante, definido como un deterioro porcentual  $\geq 20\%$  y un deterioro neto  $\geq 10$  unidades.

En este artículo se especifican también unos **Criterios de “remisión parcial”**:

- Valor  $< 20$  unidades en una escala de 0-100 en cada una de las 4 variables siguientes:
  - Evaluación global de la enfermedad por parte del enfermo (EVA)
  - Dolor (EVA)
  - Función física (BASFI)
  - Inflamación (Rigidez de columna evaluada por la media de los 2 últimos ítems del BASDAI).

En una publicación posterior (9) se expuso a evaluación por un panel de expertos, los criterios de respuesta al tratamiento ASAS 20:

- Altamente específicos, muy útiles en estudios clínicos (pocos falsos +)
- Baja sensibilidad, se deben utilizar con reservas en la clínica diaria
- El dolor de columna fue considerado como el dominio aislado con mayor poder de discriminación y la valoración global de la actividad de la enfermedad por el enfermo como el segundo.
- La mayoría de los expertos consideraron suficiente la mejoría en dos dominios como criterio de respuesta al tratamiento en la clínica diaria.

Posteriormente, se han publicado los primeros criterios de consenso sobre actividad y refractariedad de la enfermedad:

Criterios de consenso sobre actividad:

1- BASDAI >40 mm.

2- Opinión de un experto

- Aspectos clínicos: situación funcional (BASFI), dolor inflamatorio,.....
- Reactantes de fase aguda
- Pruebas de imagen: Radiografías (Rx), resonancia magnética (RM)

3- Enfermedad activa > 4 semanas

Criterios de consenso sobre refractariedad:

a) Forma axial, entesitis o artritis periférica:

- Tratamiento adecuado con al menos 2 AINES
- Tratamiento > 3 meses a la dosis máxima recomendada o tolerada
- Tratamiento < 3 meses si intolerancia, toxicidad o contraindicación

b) Artritis periférica:

- Falta de respuesta a la infiltración intraarticular con esteroides (al menos 2 infiltraciones).
- Falta de respuesta a sulfasalazina (3000 mg/d, 4 meses)

c) Entesitis:

- Falta de respuesta a la infiltración local con esteroides (al menos 2 infiltraciones), si no está contraindicada.
- Evaluación global de la actividad de la enfermedad por el enfermo (EVA)
- Dolor (EVA)
- Exploración de la movilidad: Schober modificado, expansión torácica, distancia occipucio-pared y flexión lateral de columna
- BASDAI
- BASFI
- Nº articulaciones inflamadas (recuento 44 articular)
- Velocidad de sedimentación globular (VSG).
- Proteína c-reactiva (PCR).

**Las consideraciones sobre terapias biológicas y criterios de actividad /gravedad son:**

1. Modelo ideal para la validación de los criterios de actividad, remisión y refractariedad

- Altamente eficaz
- Periodo corto de respuesta
- Modificación de las variables biológicas
- ¿Modificación del daño osteoarticular?

2. ¿Que medidas de actividad que se deben utilizar?

- Recomendaciones del grupo ASAS: ¿symptom modifying antirheumatic drug (SM-ARD) o Disease controlling – antirheumatic treatment (DC-ART)?
- ¿Variables biológicas?
- ¿Estudios de imagen?

3. Cual debe ser el criterio de respuesta al tratamiento?

- ¿Criterios de mejoría ASAS-20?
- ¿Evaluación del dolor (EVA)?
- ¿Evaluación global de la enfermedad por parte del enfermo (EVA)?
- ¿BASDAI?

4- ¿Cual debe ser objetivo final del tratamiento?

- ¿"Remisión parcial"?
- ¿Remisión?
- ¿Disminución de la inflamación articular (RM)?
- ¿Evitar la progresión del daño osteoarticular?

También se ha desarrollado un **consenso para monitorizar la utilización de fármacos anti-TNF en la EA (9)**:

- Evaluación global de la actividad de la enfermedad por el enfermo (EVA)
- Dolor (EVA)
- Exploración de la movilidad: test Schober modificado, expansión torácica, distancia occipucio-pared y flexión lateral de columna
- BASDAI
- BASFI
- Nº articulaciones inflamadas (recuento 44 articulaciones)
- VSG, PCR

Según el consenso internacional ASAS para la utilización de fármacos anti-TNF alfa en EA (10), *la respuesta a estos fármacos vendría determinada por conseguir alcanzar en el BASDAI, una mejoría  $\geq 50\%$  o 20 unidades (0-100), con una duración del tratamiento de 6-12 semanas.*

Los métodos más utilizados para la evaluación radiológica de la respuesta al tratamiento han sido el índice radiológico de Bath (BASRI) y el índice espinal de Store (SASS), aunque debido a su baja sensibilidad al cambio (> 2 años) y la mala correlación con las medidas clínicas y biológicas de actividad, han llevado a la definición de otros sistemas tales como el ASspiMRI-a (11) útiles para la cuantificación de lesiones agudas por RM, que tienen buena correlación con BASDAI (actividad) y sensibilidad al cambio.

### **1.6.5.2. Sociedad Española de Reumatología (SER):**

De obligada referencia en España son las recomendaciones del panel de expertos de la SER sobre tratamientos biológicos en espondiloartritis, recientemente establecidas (Febrero 2005) (12):

#### Criterios de actividad de la enfermedad:

El panel de expertos consideró que en todos los pacientes con espondiloartritis debería evaluarse un conjunto mínimo de parámetros, que permita medir y cuantificar la actividad de la enfermedad. Dichos parámetros, que pueden variar según si el cuadro clínico del paciente es axial o periférico, serían los siguientes:

- Cuestionario BASDAI:
- Valoración global de la enfermedad por el paciente en escala análogo-visual (0 a 10 cm.) o numérica (0 a 10),.
- Dolor raquídeo (axial) de naturaleza inflamatoria (nocturno), en escala análogo-visual (0 a 10 cm.) o numérica (0 a 10).
- Recuento de articulaciones inflamadas y de entesitis periférica, en el caso de enfermedad periférica.
- VSG y/o PCR, como marcador biológico de inflamación.

El Panel consideró también recomendable utilizar:

- El índice BASFI como medida de discapacidad funcional.
- Como índices metrológicos se recomienda recoger al menos el Schöber modificado, la expansión torácica, la distancia occipucio-pared y la flexión lateral del tronco.
- Para la valoración del daño estructural, se considera útil hacer un seguimiento con técnicas de imagen (preferentemente radiología convencional) tanto en las formas axiales como periféricas de espondiloartritis.

También el Panel de expertos consideró definir la enfermedad como activa si cumplen los siguientes requisitos durante un periodo igual o superior a 12 semanas:

- Para *formas axiales*, un BASDAI igual o superior a 4, asociado al menos a uno de los siguientes:
  - a) valoración del estado de la enfermedad por el enfermo igual o superior a 4 cm.
  - b) dolor raquídeo (identificado como raquialgia inflamatoria) igual o superior a 4 cm.
  - c) elevación de reactantes de fase aguda ( VSG ó PCR ).
  
- Para *formas periféricas*, artritis y/o entesitis en una o más localizaciones, asociado al menos a uno de los siguientes:
  - a) valoración del estado de la enfermedad por el enfermo igual o superior a 4 cm.
  - b) elevación de reactantes de fase aguda (VSG ó PCR).

Objetivo terapéutico en espondilitis anquilosante: el objetivo terapéutico deseable sería conseguir un nivel de actividad clínica lo mas bajo posible, que idealmente correspondería a:

- un índice BASDAI igual o inferior a 2.
- una valoración global de la enfermedad por debajo de 2 cm en la escala análogo-visual.

Ello indicaría la práctica ausencia de dolor y rigidez articular. No obstante, se consideran aceptables unos niveles de BASDAI, estado global de la enfermedad por el paciente y de dolor raquídeo (inflamatorio) inferior a 4cm.

- La persistencia de actividad después de que el paciente se haya sometido a un tratamiento convencional correcto es testimonio de que la enfermedad no está adecuadamente controlada y se debe considerar un cambio de estrategia terapéutica, según las recomendaciones que se expondrán mas adelante.
  
- Al igual que sucede con los criterios de respuesta de la ACR (American College of Rheumatology) a la terapia en la artritis reumatoide, los criterios ASAS que

se emplean en las espondiloartritis, deben ser los utilizados para demostrar la eficacia de diversos fármacos en ensayos clínicos o estudios observacionales, pero no son adecuados para evaluar la respuesta terapéutica en la práctica clínica diaria.

- En circunstancias similares estarían los pacientes con entesopatía persistente o manifestaciones extraarticulares no controladas, como la uveítis anterior aguda de repetición.

#### Valoración de la respuesta terapéutica a agentes antagonistas del TNF-alfa.

Con el uso de antagonistas del TNF en las espondiloartritis se persigue, como mínimo, el mismo nivel de eficacia que con el tratamiento convencional, como se ha definido previamente (objetivo terapéutico). No obstante, y dado que estos agentes representan el último escalón dentro de la estrategia terapéutica, se pueden considerar aceptables ciertos niveles de actividad clínica, aunque quedaran fuera del objetivo terapéutico deseable, siempre que se valore el riesgo/beneficio de este tipo de terapias.

Así pues, el Panel de expertos consideró que un paciente responde a terapias biológicas si tras 12 semanas de tratamiento o bien cumple el objetivo terapéutico o bien sus parámetros de actividad se reducen de la siguiente forma:

En las *formas axiales*:

- una disminución del BASDAI del 50 %
- una disminución de 2 cm respecto a los valores previos al tratamiento
- una disminución del 50 % (o en 2 cm en las escala EVA) en al menos uno de los siguientes:

valoración del estado de la enfermedad por el enfermo.

dolor raquídeo.

reactantes de fase aguda (VSG y/o PCR).

En las *formas periféricas*:

- la desaparición o al menos una disminución del 50 % en el número de articulaciones o entesis inflamadas y
- la disminución del 50 % (o en 2 cm en las escala EVA) en al menos uno de los siguientes:
  - valoración del estado de la enfermedad por el enfermo.
  - reactantes de fase aguda (VSG ó PCR).

Una vez iniciado tratamiento con antagonistas del TNF se evaluará la respuesta terapéutica a los 3-4 meses.

- Si con el agente utilizado se obtiene la respuesta clínica previamente reseñada, se continuará el tratamiento de forma definida realizando cada 3-4 meses las evaluaciones anteriormente indicadas.
- Si a los 4 meses no hay respuesta según los criterios antes señalados, o bien el paciente deja de responder posteriormente, se puede cambiar a otro antagonista del TNF.
- Si una vez agotadas las opciones de tratamiento con agentes biológicos no se ha alcanzado respuesta y queda alguno de los tratamientos no biológicos por utilizar, se recomienda valorar su administración.
- Si no se ha alcanzado respuesta pero se observa una mejoría superior al 20% en el BASDAI y dado que ya se han utilizado las opciones terapéuticas más eficaces actualmente disponibles, el panel de expertos considera que se debe mantener el tratamiento con el agente biológico que el clínico considere de elección, salvo que alguno de los tratamientos no biológicos previamente utilizados hubiera sido más efectivo, en cuyo caso se recomienda valorar su reinstauración.

**Por todo ello, se consideran como medidas idóneas para evaluar la actividad de la enfermedad en los ensayos clínicos los criterios ASAS 20 y en la práctica clínica la mejoría del BASDAI50.**

### **1.6.6. Curso.**

La EA evoluciona típicamente mediante brotes de actividad inflamatoria, variables desde pocas semanas a meses, sobretodo durante los primeros años, posteriormente en la mayoría de pacientes suele estabilizarse y ser menos frecuentes. Sin embargo, una de las características más interesantes de esta enfermedad es su gran variabilidad evolutiva encontrándose pacientes con un alto grado de anquilosis que refieren nunca haber tenido dolor, junto a otros en los que no se detecta alteración funcional que se muestran permanentemente activos. En líneas generales, y aún a riesgo de ser inexactos, se puede decir que la mayor parte de pacientes van a tener un curso benigno de la enfermedad y que tras diez años de evolución, ésta entrará en remisión con brotes esporádicos pero con buena respuesta terapéutica; aproximadamente un treinta por ciento de los pacientes, sin embargo, van a mostrar una forma agresiva de la enfermedad, con mala respuesta a las terapias y mal pronóstico en cuanto a la función. Sin que haya datos definitivos, el comienzo antes de los 16 años, la afectación precoz de la cadera y/o la columna y la mala respuesta a los AINES pueden considerarse como factores de mal pronóstico evolutivo.

### **1.6.7. Tratamiento.**

No existe ningún tratamiento definitivo para la EA. Los objetivos terapéuticos van dirigidos principalmente a reducir el dolor y la inflamación de las articulaciones afectas, así como a evitar la aparición de deformidades y la anquilosis. Para conseguir estos objetivos es imprescindible, además de las medidas farmacológicas, la realización por parte del enfermo de programas de ejercicio diseñados para mantener la postura funcional y conservar la movilidad, ya que la inmovilización es uno de los grandes enemigos de esta enfermedad. La natación es el deporte ideal para los pacientes espondilíticos.

- ❖ La EA, al igual que el resto de las entidades que componen el grupo, manifiestan una exquisita sensibilidad a la acción de los antiinflamatorios no esteroideos

(AINEs), hasta tal punto que esta característica forma parte de los criterios de clasificación de EspA de B. Amor. En gran parte de los pacientes el tratamiento con AINEs (generalmente indometacina, fenilbutazona, diclofenaco, aceclofenaco, etc) es suficiente para controlar el curso evolutivo de la enfermedad. No obstante, existen bastantes diferencias de efectividad en cada individuo de carácter idiosincrásico. Aunque hay otros AINEs que han demostrado su eficacia en la disminución del dolor y la rigidez, la *indometacina* es el AINE que más se utiliza, siendo especialmente eficaz cuando se administra en preparados de liberación lenta de 75 mg, 1 ó 2 veces al día. La *fenilbutazona* en dosis de 200 a 400 mg/día ha sido considerada por algunos autores como el fármaco más eficaz en la EA, sin embargo, debido a su mayor potencialidad para producir efectos adversos graves como anemia aplásica y agranulocitosis se ha restringido su uso en algunos países (EEUU) a los pacientes con afectación grave refractarios a otros AINEs. No obstante, esta complicación puede darse con otros AINEs y es poco frecuente (1 caso por 125.000 pacientes-dosis-mes) estando en relación con la dosis acumulada del fármaco. Otros AINES, como el aceclofenaco, los derivados propiónicos y del ácido acético, aunque menos potentes que los anteriores, pueden controlar adecuadamente los síntomas en muchos pacientes. Para las espondiloartritis resistentes a AINEs existe un reducido número de alternativas terapéuticas (drogas de segunda línea) que han demostrado mayor o menor eficacia en el control de la actividad de la enfermedad. Los resultados de los estudios que han evaluado los efectos de las drogas de segunda línea son difíciles de interpretar dado que la mayoría no dan información relativa a la forma clínica de los pacientes incluidos en dichos estudios.

- ❖ *Glucocorticoides*: Los corticoides sistémicos no deben utilizarse en esta enfermedad, a excepción de los casos con uveítis aguda que no se controla con medidas locales. En casos aislados, con artritis periférica persistente, que no responde a otras terapias, pueden utilizarse en ciclos cortos y siempre a dosis bajas (5-7,5 mg/día de prednisona). La terapia intraarticular con corticoides puede ser muy útil también en algunos casos de sinovitis persistente. En formas

muy activas, en las que han fracasado otras medidas farmacológicas, se han preconizado el uso de bolos de esteroides con resultados diversos.

❖ Fármacos modificadores de la enfermedad (FAMEs):

- *Sulfasalazina*: Es el único fármaco, de los denominados de segunda línea, que ha demostrado eficacia en algunos pacientes con EA, principalmente en los que la enfermedad persistía activa a pesar de tratamiento con AINEs en los que había una significativa mejoría del dolor. Sin embargo, cuando se analizaban todos los sujetos incluidos en el estudio, el efecto era más evidente en las formas periféricas poliarticulares y poco eficaz en las formas puramente axiales. Se utiliza a dosis de 1,5 a 3 gramos al día.

-Otros FAMEs (Fármacos modificadores de la enfermedad) como las sales de oro, penicilamina, e inmunosupresores son ineficaces y no deben utilizarse. El efecto beneficioso del *metotrexato* en casos resistentes a otros tratamientos está sólo recogido en casos aislados y debe establecerse en estudios controlados. Se ha observado, no obstante mejoría de la sintomatología periférica e incluso cierta mejoría en las axiales.

❖ Recientemente se han publicado interesantes series de pacientes tratados con bifosfonatos (pamidronato) y talidomida (13), en los que se ha observado eficacia, si bien estos estudios se realizaron con un escaso de número de pacientes por lo que estos resultados deben de ser considerados como preliminares no permitiendo preconizar aún estos tratamientos.

En gran parte de los pacientes el tratamiento con AINEs (Antiinflamatorios no esteroideos) ,generalmente indometacina, fenilbutazona, naproxeno, etc., es suficiente para controlar el curso evolutivo del proceso, necesitando en ocasiones la introducción de otros fármacos inductores de remisión ,tales como salazopirina, metotrexato, ciclosporina, etc.; Sin embargo existe un porcentaje, variable según las series, entre el 10 al 30% de pacientes, que son refractarios a estos tratamientos y en los que la decisión terapéutica es difícil, muy variable y poco contrastada con estudios clínico-terapéuticos válidos (14). En su mayoría son EA especialmente agresivas, en los que se

han sugerido diversos tratamientos de fase activa, con resultado moderado cuando no escaso.

En definitiva se puede asumir que existe un porcentaje no despreciable de estos enfermos en los que las terapéuticas ensayadas hasta ahora han sido poco efectivas.

### **1.7. Agentes biológicos bloqueantes del factor de necrosis tumoral.**

La introducción reciente de los fármacos anti-TNF alfa en el tratamiento de las enfermedades reumáticas tales como AR y EA ha constituido un avance decisivo debido a los esperanzadores resultados, especialmente en aquellos pacientes que no respondían de forma adecuada a los tratamientos habituales ( AINEs, FAMEs,..), mejorando de forma ostensible el pronóstico sombrío que estos pacientes tenían.

Aunque cronológicamente, las experiencias con el tratamiento de los antiTNF alfa en AR (15) han precedido a la experiencia en EA, los resultados no han desmerecido a los alcanzados en la AR. Desde los primeros resultados en el tratamiento con antiTNF alfa, se constata una drástica mejoría de los síntomas axiales, junto con un descenso espectacular de los reactantes de la fase aguda de la inflamación (VSG y PCR), así como un efecto muy beneficioso sobre la sintomatología articular periférica e incluso manifestaciones extraarticulares tales como uveítis y placas de psoriasis. Desde las primeras experiencias, se ha observado una eficacia no conocida hasta ahora en la terapia de la EspA, incluida observaciones clínicas con terapia a 3 años. Se observa como los agentes antiTNF alfa conseguían mejorar la actividad de la enfermedad de los pacientes medida mediante BASDAI en los casos de EA severa.

De hecho, hoy en día las terapias bloqueantes del TNF alfa constituyen una alternativa terapéutica útil en pacientes no respondedores al tratamiento habitual de EA, existiendo ya publicaciones con notables resultados sobre eficacia terapéutica.

Bajo la definición de *Agentes biológicos bloqueantes del factor de necrosis tumoral*, incluimos a aquellos fármacos cuya principal característica es la capacidad para inhibir el efecto biológico del TNF alfa. Existen en la actualidad tres fármacos utilizados en clínica humana capaces de inhibir la acción del TNF alfa mediante dos mecanismos diferentes:

A) Anticuerpos monoclonales que se unen al TNF- $\alpha$  : infliximab, adalimumab.

Son específicos contra TNF- $\alpha$ , tanto en forma soluble como adherido a la membrana de células T; al tratarse de anticuerpos pueden inducir lisis de estas células. Hay dos fármacos comercializados, infliximab y adalimumab. El primero es un anticuerpo quimérico de origen murino. Adalimumab tiene un origen humanizado. La vía de administración es intravenosa en el caso de infliximab y subcutánea para adalimumab.

B) Receptor soluble : etanercept.

Los receptores de TNF se han utilizado como mecanismo de inhibición del TNF. En la actualidad sólo se utiliza el receptor tipo II. Etanercept es una proteína de fusión constituida por un receptor soluble tipo II humano obtenido por recombinación genética, unido a la fracción constante de una IgG humana, que le confiere estabilidad y mayor vida media. Es capaz de bloquear la acción de TNF- $\alpha$  y linfoxina al unirse a ellos y evitar su acción sobre los receptores celulares. Se administra por vía subcutánea dos veces por semana.

Las características de los diferentes fármacos anti-TNF- $\alpha$  queda resumida en la tabla 2. El impacto de los fármacos anti-TNF- $\alpha$  en EA ha sido tal, que ha promovido un replanteamiento de las medidas de desenlace y criterios de respuesta, siendo revisados de forma reciente por diferentes grupos de consenso (ASAS, SER,...) Por ello, es necesario determinar la evidencia de su eficacia mediante una revisión sistemática y meta análisis, siendo éste el propósito que perseguimos.

**Tabla 2. Características de los diferentes anti-TNF alfa.**

	COMPLEMENTO LISIS CELULAR	INHIBICIÓN LT	VIDA MEDIA	ADMINISTRACIÓN	AFINIDAD TNF ALFA	ESTABILIDAD UNIÓN TNF
ETANERCEPT	No	Si	3-5 días	SC 2x semana	Media	Media
INFLIXIMAB	Si	No	9 días	IV/6-8 semanas	Alta	Alta
ADALIMUMAB	Si	No	14 días	SC/dos semanas	Alta	Alta

IV: intravenoso; LT: linfocito T; SC: subcutáneo; TNF: tumor necrosis factor.

### **1.8. Meta-análisis.**

El “meta-análisis”, término acuñado por Glass en 1976 (22), que lo definió como un conjunto de técnicas estadísticas que permiten la combinación de los resultados de estudios independientes acerca de una misma cuestión. Es el método adecuado, cuando su aplicación es posible, para integrar los hallazgos de una revisión sistemática de la literatura científica.

Aunque puede aplicarse en estudios observacionales y de evaluación de variables pronósticas y tests diagnósticos, su empleo más generalizado es la evaluación combinada de *ensayos clínicos aleatorizados*.

## ESTADO ACTUAL DEL TEMA

### **2.1 Estado actual del tema.**

La introducción de los fármacos anti-TNF alfa en el tratamiento de la EA supone un paso decisivo y determinante, especialmente en aquellos pacientes afectados de formas graves y/o refractarias a los tratamientos habituales, básicamente AINEs y en algunos casos FAMES (sulfasalazina y metotrexato).

El pronóstico en estos pacientes era realmente sombrío, pues la enfermedad causa a los pacientes una pésima calidad de vida y disfuncionalidad; además de las complicaciones y deformidades que surgen a lo largo de la evolución de la enfermedad.

Tras el fallo al tratamiento médico, tan solo quedaba como alternativa terapéutica, el uso de la cirugía correctora ó sustitutiva.

Desde hace una década aproximadamente vienen publicándose interesantes experiencias sobre los resultados de los fármacos anti-TNF en otras indicaciones como la AR. Con posterioridad, comienzan a conocerse los resultados de los primeros estudios clínicos en EspA ( principalmente EA) , que ponen de relevancia la excelente impresión que sobre la efectividad de la terapia anti-TNF alfa en estas patologías se tiene en los círculos científicos. Tal ha sido su impacto, que están induciendo una redefinición de conceptos tales como las medidas de desenlace, técnicas de seguimiento más adecuadas, criterios de refractariedad, etc.

Existen varios estudios que avalan la eficacia del tratamiento anti-TNF alfa de la EA, sin embargo creemos que es necesaria una revisión sistemática sobre los fármacos anti-TNF alfa en el tratamiento de la EA, y muy especialmente un meta-análisis con la selección de los estudios publicados, dada la heterogeneidad de las medidas de desenlace utilizadas para evaluar la eficacia en EA.

Debido a esta heterogeneidad, resulta complicado contrastar los resultados que se publican sobre la eficacia de diferentes terapias en la EA, complicándose aún más como

consecuencia de la diversidad en las formas de presentación clínica de la propia enfermedad (síntomas axiales o periféricos, manifestaciones intestinales, etc).

Se hace pues imprescindible unificar criterios para facilitar la toma de decisiones terapéuticas con el objetivo de optimizar el empleo de las terapias anti-TNF alfa en los pacientes con EA.

Por ello, dimensionar de forma adecuada la aportación que estas terapias anti-TNF alfa realizan en la EA resulta oportuna en estos momentos. Para ello, los métodos de la medicina basada en la evidencia -revisiones sistemáticas y meta-análisis- se muestran como los instrumentos más acertados para este fin.

## **JUSTIFICACIÓN**

### **3.1. Grado de innovación previsto:**

Aunque la bibliografía existente sobre el tema es aceptable, resulta un tanto complicado realizar una visión de conjunto debido a la disparidad de las medidas de desenlace utilizadas en los diferentes estudios, los tipos de fármacos antiTNF alfa, diferencias en los tiempos de seguimiento, entidades clínicas estudiadas ( formas axiales, periféricas, ...). Con el meta-análisis de los estudios seleccionados con criterios concretos y homogéneos, podría resolverse en gran medida la heterogeneidad de los resultados hoy en día existentes.

El nivel de evidencia actual de las terapias antiTNFalfa en el tratamiento de la EA es de Ib, pues procede de estudios aleatorizados con control. Tras la realización del meta-análisis con los resultados de los estudios previamente seleccionados, podrá establecerse el máximo nivel de evidencia Ia, quedando por tanto la eficacia de los fármacos antiTNF alfa en el tratamiento de la EA plenamente establecida.

## **OBJETIVOS**

### **4. Objetivos.**

Se fijaron como objetivos:

4.1 Objetivo general: Evaluar el nivel de evidencia de la eficacia terapéutica de los fármacos anti-TNF alfa en pacientes con EA.

4.2 Objetivos específicos:

1) Revisar de forma sistematizada las publicaciones existentes sobre la eficacia terapéutica de los fármacos anti-TNF alfa en pacientes con EA, mediante la búsqueda en las bases bibliográficas disponibles y accesibles.

2) Efectuar un meta-análisis con los estudios seleccionados, utilizando las medidas de desenlace validadas (criterios ASAS 20 o BASDAI50).

# **METODOLOGÍA**

## **5. Metodología**

### **5. 1. Pasos de las revisiones sistemáticas**

En primer lugar, tuvo lugar el análisis de la pregunta en cuanto a la definición de la entidad clínica a estudiar, de la/s intervención/es y de las medidas de desenlace apropiadas. Basándonos en estas definiciones, se prepararon unas hojas de recogida de datos.

A continuación, se realizaron las búsquedas bibliográficas, para las cuales se probaron distintas estrategias, anotándose todos los pasos. Asimismo, tras una primera lectura exploratoria de los estudios más representativos, se decidió sobre los criterios de selección de los estudios. La selección se realizó primero a partir de los títulos de los estudios que arrojaban las búsquedas y luego de los resúmenes (*abstracts*) en los seleccionados o dudosos. Los datos de los estudios seleccionados se iban recogiendo en las hojas de recogida de datos preparadas a tal efecto.

A partir de los datos recogidos se elaboraron las tablas de síntesis de la evidencia. En el supuesto de que los estudios fueran homogéneos en el diseño y en las medidas de desenlace utilizadas, se optó por la realización del meta-análisis, utilizando las calculadoras proporcionadas por el grupo CASPe (16) y EPIDAT (17).

Por último los datos fueron interpretados y se emitieron las conclusiones.

### **5. 2. Búsqueda bibliográfica**

Para poder contestar a la pregunta de investigación *¿Existe evidencia de la eficacia de los fármacos antiTNF alfa en la EA?*, primero se realizó una conversión de la misma según el modelo de pregunta PICO (en inglés Patient, Intervention, Comparison, Outcomes; en español Paciente, Intervención, Comparación y Resultado), en base a la cual se han elaborado las estrategias de búsqueda de estudios especificadas en la pregunta. Las búsquedas se ejecutaban en PubMed/Medline, Cochrane Library y

Embase. Además se realizaron búsquedas secundarias de artículos y revisión de resúmenes (*abstracts*) enviados a congresos.

Para la revisión se seleccionaron aquellos estudios clínicos publicados, en los que se diagnosticó EA según los criterios de Nueva York modificados.

## **5.4 Selección de los estudios**

### Criterios de selección de estudios

En la revisión sistemática se incluyó cualquier estudio, independientemente de su calidad, que incluyera algún paciente tratado con EA.

Se realizó primero una búsqueda bibliográfica principal en la que se buscaron sólo los ensayos clínicos.

Se realizaron después búsquedas secundarias en las que se buscaron:

- a) ensayos clínicos, estudios de cohortes, estudios descriptivos e incluso casos clínicos.
- b) se amplió la búsqueda a todo tipo de EspA, seleccionando sólo aquellos artículos que incluyeron pacientes con EA.

Se consideró el sesgo de clasificación de la enfermedad cuando el diagnóstico de EA no se había realizado mediante los criterios de Nueva York modificados.

En la tabla 3 se resumen los criterios de selección de los estudios para revisión sistemática y meta-análisis:

**Tabla 3. Condiciones de selección de artículos para meta-análisis.**

	REVISION SISTEMATICA	META-ANALISIS
Enfermedad	<p>Diagnostico de EA (Según criterios de Nueva York modificados).</p> <p>Espondiloartropatias ( sólo si incluyen pacientes con EA).</p>	<p>Diagnostico de EA (según criterios de Nueva York modificados)</p>
Metodología	<p>Casos, controles, Estudios clínicos</p>	<p>Estudios clínicos aleatorizados, con grupo control-placebo.</p>
Evaluación de eficacia	<p>Evaluación de la eficacia sobre manifestaciones músculo-esqueléticas de la enfermedad con cualquier variable clínica, analítica o complementaria.</p>	<p>Evaluación de la respuesta con criterios ASAS20 ó BASDAI50.</p>
Publicación	<p>Antes del 1 de enero de 2005, incluido la publicación electrónica (Epub).</p>	<p>Antes del 1 de enero de 2005, incluido la publicación electrónica (Epub)</p>
Idioma	<p>Al menos el abstract debe estar escrito y disponible en inglés y/o castellano.</p>	<p>ídem</p>

EA: espondilitis anquilosante, ASAS20: ankylosing spondylitis assesment study, BASDAI50: Bath ankylosing spondylitis disease activity index, Epub: publicación electrónico.

### Estrategia de búsqueda

Se consultaron 3 bases bibliográficas:

- Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>)
- Cochrane library (<http://www.cochrane.org>)
- Embase (<http://www.embase.com> )

Se realizó la búsqueda con los siguientes términos, correspondientes a los fármacos anti-TNF alfa (infliximab, etanercept, adalimumab) combinados con ankylosing spondylitis:

("infliximab"[Substance Name] OR infliximab [Text Word]) AND ("spondylitis, ankylosing"[MeSH Terms] OR ankylosing Spondylitis [Text Word])

("etanercept"[Substance Name] OR etanercept [Text Word]) AND ("spondylitis, ankylosing"[MeSH Terms] OR ankylosing spondylitis [Text Word])

("adalimumab"[Substance Name] OR adalimumab [Text Word]) AND ("spondylitis, ankylosing"[MeSH Terms] OR ankylosing Spondylitis [Text Word])

Sólo en el caso de su trascendencia o por limitación de fecha de publicación, se incluyeron los abstract localizados en los diferentes congresos y reuniones científicas.

Para el meta-análisis sólo se escogieron los estudios clínicos aleatorizados (Randomize clinical trial= RCT).

Se consultaron las bases de datos MEDLINE, EMBASE y Cochrane library (Cochrane Controlled Trials Register), en referencia a toda la bibliografía médica publicada hasta el 1 de Enero de 2005.

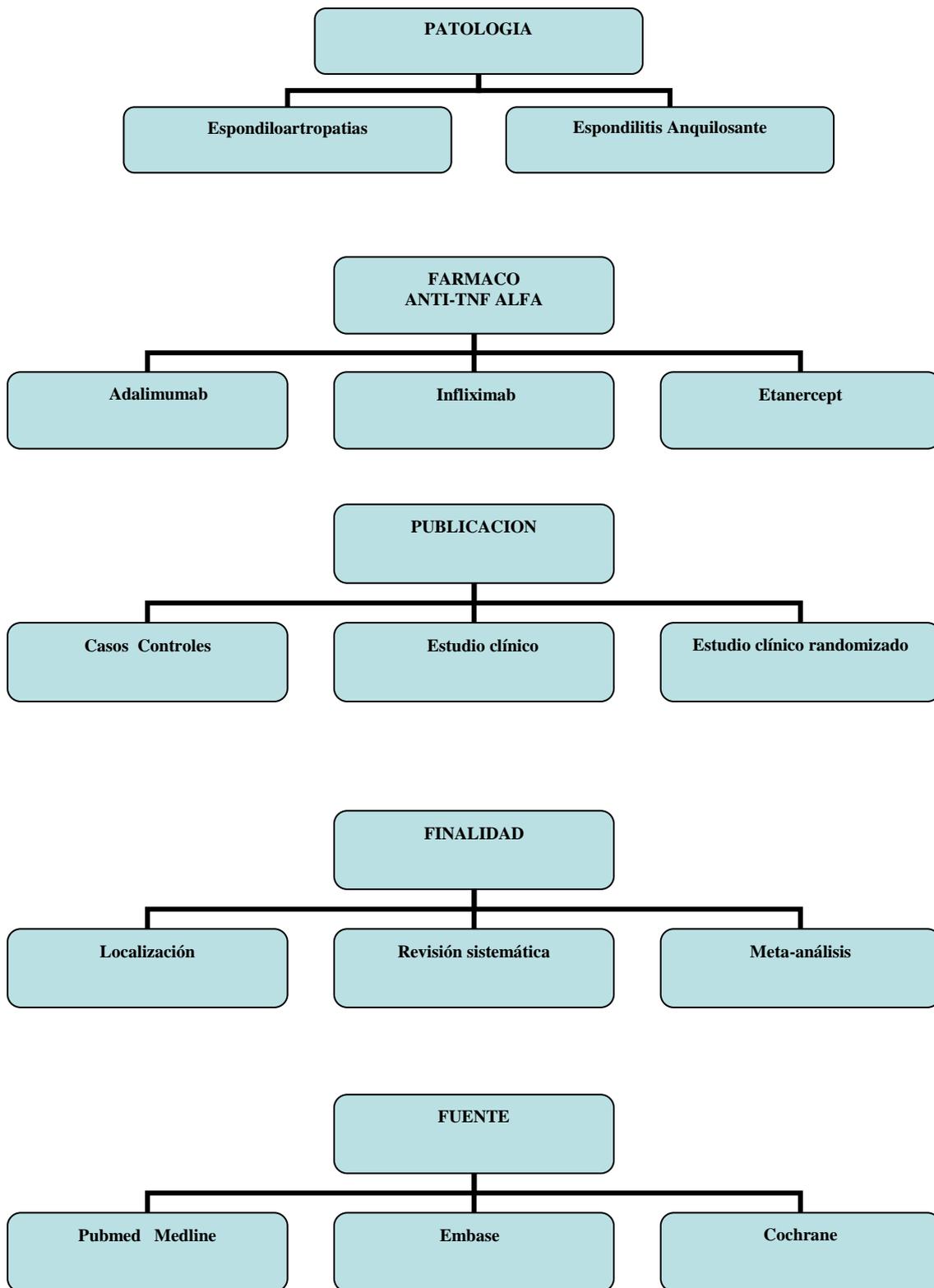
Se utilizaron diferentes términos: *Anti-TNF alfa, infliximab, etanercept, adalimumab, ankylosing spondylitis, spondyloarthropathies, clinical trial.*

Sólo se localizaron para la búsqueda principal los ensayos clínicos publicados en cualquier idioma (al menos el abstract debía estar disponible en inglés) que contemplaran la terapia anti-TNF alfa en espondilitis anquilosante; aunque en una búsqueda secundaria se amplió el término a EspA. Se completó la lista de referencia mediante la búsqueda cruzada de la bibliografía de los artículos obtenidos con objeto de identificar nuevos estudios. Con intención de minimizar la posibilidad de la existencia de estudios realizados pero no publicados, efectuamos una búsqueda adicional en la base de datos Teseo de tesis doctorales en España. Antes de realizar la revisión de la bibliografía, definimos los criterios de inclusión de los estudios y de la valoración. Se

incluyeron todos los estudios prospectivos identificados en la búsqueda bibliográfica que incluían una valoración objetiva de la espondilitis anquilosante.

De todas estas referencias se leyeron los resúmenes y se localizaron los artículos que podían estar relacionados con el tema. Se seleccionaron los artículos con estudios que cumplían criterios de selección, más otros artículos de revisión que se utilizaron para localizar más estudios que no hubieran capturado las estrategias de búsqueda previas. Se recuperaron las características de los estudios individuales, y se representaron en una tabla diseñada *ad hoc*. Las puntuaciones de calidad se valoraron siguiendo una lista de evaluación metodológica previamente diseñada para ensayos clínicos aleatorizados controlados. Esta lista de evaluación incluía las características metodológicas más importantes para valorar en los ensayos clínicos: descripción de la selección, definición de los regímenes terapéuticos, enmascaramiento en la aleatorización y mantenimiento de éste, asignación del tratamiento, estimación *a priori* del número de pacientes necesarios, análisis estadístico, enmascaramiento de los investigadores del grupo de tratamiento y otros.

En la figura 1 se presenta el esquema de las estrategias de búsqueda:



**Figura 1. Estrategias de búsqueda.**

## 5.5 Clasificación de la calidad de los estudios

Para valorar la calidad de los ensayos clínicos se utilizó la escala de Jadad (18).

Según ésta, se formularon tres preguntas referentes a la metodología empleada en cada estudio:

1. ¿Se describió el estudio como aleatorizado?
2. ¿Se describió el estudio como doble ciego?
3. ¿Hubo una descripción de los abandonos y de las retiradas?

Por cada respuesta “sí” se otorgó un punto y por cada respuesta “no” se otorgaron 0 puntos. No existieron puntuaciones intermedias. Se añadió un punto si para la pregunta 1 se describió el método para producir la secuencia de aleatorización y era un método apropiado de aleatorización o si para la pregunta 2 se describió el método para hacer el estudio doble ciego y era un método de cegado apropiado. Se resta un punto si para la pregunta 1 se describió el método de producir la secuencia de aleatorización y era un método de aleatorización inapropiado o si para la pregunta 2 se describió el estudio como doble ciego pero el método de cegado fue inapropiado.

La puntuación de un artículo por la escala de Jadad puede adquirir un valor entre 0 y 5. Se consideró que un artículo era de *buen calidad* si la puntuación es de 3 ó mayor, y de *baja calidad* si la puntuación es menor de 3.

Para los otros tipos de estudios, se siguieron las guías de evaluación de la literatura médica del *Journal of the American Medical Association (JAMA)* (19), con las siguientes categorías de calidad:

- Excelente: si se obtuvo respuesta afirmativa a las preguntas de eliminación y las preguntas de detalle.
- Moderada: en el caso de respuesta afirmativa a las preguntas de eliminación, pero respuesta dudosa o negativa a una o más de las de detalle.
- Mala: en el caso de respuesta negativa en al menos una pregunta de eliminación.

Disponibles en [www.cche.net/usersguides/main.asp](http://www.cche.net/usersguides/main.asp) o en español en [www.redcaspe.org/herramientas/index.htm](http://www.redcaspe.org/herramientas/index.htm) (20).

## **5.6 Elaboración de una tabla de evidencia**

Con los estudios seleccionados se elaboraron tablas de evidencia, en las que se muestran los estudios más relevantes con sus características y conclusiones: autor, referencia, diseño, calidad, fármaco, participantes, criterios de respuesta, resultados y conclusiones.

## **5.7 Grado de recomendación y nivel de evidencia.**

Para clasificar las recomendaciones y el nivel de evidencia de las conclusiones a la pregunta determinada, se utilizaron los niveles de evidencia del NHS (National Health System), en su revisión de marzo de 2002. Estos niveles fueron creados por miembros del NHS R&D Centre for Evidence-Based Medicine (21). Los grados de recomendación se dan con un nivel de evidencia. Sin embargo los niveles hablan de la validez de un estudio, no de su aplicabilidad, por lo que necesitan tenerse en cuenta otros factores, como costes, facilidad de implementación, importancia de la enfermedad, etc....., antes de determinar el grado.

## **5.8 Plan de trabajo**

### **5.8.1 Análisis de la pregunta:**

En primer lugar se analiza la pregunta de investigación:

*¿Existe evidencia de que los fármacos anti-TNF alfa son eficaces en los pacientes afectados de espondilitis anquilosante?*

Para analizar esta pregunta debemos tener en cuenta los siguientes puntos:

- *Población:* pacientes con EA, para el diagnóstico se utilizan los criterios de Nueva York modificados (apéndice B).

- *Intervención:* Cualquier tipo de tratamiento con fármacos bloqueadores del TNF alfa; se entiende aquellos en los que se ha publicado alguna experiencia en clínica humana con pacientes de EA: infliximab, etanercept o adalimumab (hasta la fecha de 1 –Enero-2005).
- *Comparador:* Se buscaron los ensayos clínicos que compararon la eficacia de los fármacos anti-TNF alfa, motivo de la investigación, con placebo. Sin embargo, para la revisión sistemática se admitió cualquier tipo de comunicación, aún sin comparador, que comunicara algún efecto beneficioso sobre la EA.
- *Resultado (en inglés Outcome):* Se buscaron los ensayos clínicos, que evaluaban la mejoría clínica de la EA según las medidas de desenlace elegidas ó validadas (criterios ASAS y BASDAI50).

### **5. 8. 2. Selección de los artículos:**

Para ello, los estudios seleccionados para el meta-análisis, debían cumplir los siguientes criterios de selección:

1- Estudios aleatorizados randomizados, con grupo control-placebo.

2- Estudios que tenían como criterio de inclusión, el diagnóstico de EA según los criterios de Nueva York modificados.

3-Estudios que tenían la remisión de la EA como medida común de desenlace, según criterios ASAS20 o BASDAI50.

4-Evaluación a " corto plazo" : debido a que no existían estudios comparativos con placebo-control con resultados de eficacia a largo plazo, sino tan solo series de pacientes , se evaluó la eficacia a corto plazo, entendiendo por ello el periodo comprendido entre las 6 semanas y las 24 semanas, según los periodos de seguimiento más prolongados de los estudios seleccionados.

## **5.9. Meta-análisis de los estudios seleccionados:**

El programa para análisis epidemiológico de datos tabulados (EPIDAT, versión 3.0) se utilizó para la realización de los distintos meta-análisis (17).

La combinación de los resultados de los estudios, es decir la estimación global del efecto, se realizó mediante la medida del riesgo relativo (RR) y su correspondiente intervalo de confianza al 95% de seguridad (IC95%), al ser la variable resultado de tipo dicotómico (alcanzar o no respuesta clínica según los criterios de ASAS20, ASAS50, remisión parcial y BASDAI50).

### **5.9.1. Análisis de la heterogeneidad de los estudios**

La heterogeneidad de los estudios se analizó mediante la prueba Q propuesta por DerSimonian y Laird (182). La hipótesis nula de esta prueba afirma que la variabilidad entre-estudios es nula (homogeneidad de los estudios), pero debido a la baja potencia de esta prueba (especialmente si el número de estudios es pequeño) no debe asumirse que cuando no se rechaza la hipótesis nula excluya de forma segura la existencia de heterogeneidad entre los estudios. Es por lo que el análisis de la heterogeneidad se complementó con el gráfico de Galbraith (183), que representa la precisión de cada estudio (el inverso del error estándar) frente al efecto estandarizado; asimismo, representa la línea de regresión ajustada a estos puntos y una banda de confianza. Los estudios que caen fuera de esta banda son los que más contribuyen a la heterogeneidad. En ausencia de heterogeneidad significativa los resultados se combinaron utilizando el modelo de efectos fijos, en el que no se tiene en cuenta la variabilidad de los resultados entre los distintos estudios, siendo el tamaño del estudio y su propia varianza (variabilidad intra-estudio) los únicos determinantes de su peso en el meta-análisis. EPIDAT 3.0 pondera los estudios por la inversa de la varianza del RR.

### **5.9.2. Representación gráfica**

Los resultados del meta-análisis se representaron gráficamente para una mejor y rápida interpretación. Para ello se construyó una gráfica (*forest plot* en inglés) en la que en el eje de abscisas (eje X) se representó la medida de efecto (riesgo relativo) y a lo largo del eje de coordenadas (eje Y) se situaron los diferentes estudios, ordenados por el año de publicación. Para cada estudio y para la estimación global del efecto, se representó su estimación puntual y también el IC95% que le corresponde (asumiendo un modelo de efectos fijos o efectos aleatorios).

También se representó gráficamente el meta-análisis acumulado ordenado por año de publicación, en el que la combinación estadística de los resultados de los estudios se fue realizando progresivamente, de modo que inicialmente sólo se consideró el primer estudio, en el segundo meta-análisis se combinó los dos primeros estudios y, en los meta-análisis sucesivos, se fueron incorporando uno a uno cada estudio. Esta forma de presentación de los resultados sirve para poner de manifiesto si un nuevo estudio que se incorpore al meta-análisis aporta información adicional ya que permite valorar la contribución de cada estudio a la evidencia existente en el momento de su publicación. De hecho, un estudio tiene que ser suficientemente grande y obtener resultados suficientemente extremos como para modificar sustancialmente los resultados acumulados.

### **5.9.3. Identificación del sesgo de publicación**

La valoración de la posible existencia de un sesgo de publicación se examinó con la utilización de gráficos en embudo (*funnel plot* en inglés), completándose con la prueba estadística de Beggs (184) que contrasta la hipótesis nula de ausencia de sesgo de publicación.

La existencia de un sesgo de publicación podría comprometer los resultados y conclusiones obtenidas. Se parte del supuesto de que los estudios que tendrían mayor probabilidad de no ser publicados serían los que no muestran diferencias (estudios "negativos"), sobre todo si son de pequeño tamaño. Inversamente, si hubiera sesgo de publicación, entre los estudios pequeños (en los que hay mayor probabilidad de que se alteren los resultados por azar) se tendería a publicar los que mostraran diferencias

En los gráficos en embudo se comparó gráficamente la estimación del efecto de cada estudio (logaritmo neperiano del RR) con una medida de su precisión (error estándar). Si la nube de puntos se distribuye simétricamente en torno a la estimación global del efecto, se interpreta como una demostración de que probablemente no existe sesgo de publicación. Si el gráfico es asimétrico, la interpretación es que probablemente exista sesgo de publicación, porque los estudios de pequeño tamaño tenderían a disponerse hacia la parte derecha respecto al estimador central.

#### **5.9.4. Análisis de sensibilidad**

La robustez o estabilidad de la estimación global del efecto se llevó a cabo mediante un análisis de sensibilidad. Este análisis estudia la influencia de cada uno de los estudios y consistió en la repetición del meta-análisis tantas veces como estudios seleccionados, de forma que cada vez se omitió un estudio combinándose todos los restantes. Si los resultados de los distintos meta-análisis son similares, esto es, el efecto tiene una misma dirección, magnitud y significación estadística, se puede concluir que los resultados son robustos. En caso contrario no se tendría un estimador robusto, lo cual exigiría cierta precaución en la interpretación de los resultados o podría ser motivo para generar nuevas hipótesis.

#### **5.9.5. Número de pacientes necesarios a tratar**

También se calculó el número de pacientes necesarios a tratar (NNT) con sus intervalos de confianza al 95% de seguridad. El NNT (16) se definió como:

$$NNT = \frac{1}{PB (1 - RR)}$$

En donde  $PB$  = *proporción basal de eventos en el grupo control* y  $RR$  = *riesgo relativo*.

Cuando el tratamiento experimental aumenta la probabilidad de un resultado favorable, se utilizan los también los siguientes términos:

- Aumento absoluto del beneficio (AAB): es la diferencia aritmética absoluta en los índices de resultados favorables entre los pacientes del grupo experimental y control en un ensayo. Se calcula como:

$$AAB = (IEE - IEC)$$

- Aumento relativo del beneficio (ARB): el aumento proporcional en los índices de resultados favorables entre los pacientes del grupo experimental y control en un ensayo. Se calcula como:

$$ARB = (IEE - IEC) / IEC$$

## RESULTADOS

### **6. Resultados:**

#### **6. 1. Resultados de la revisión sistemática.**

##### **6. 1.1. Descripción general de los estudios encontrados**

En total se localizaron 114 citas ó referencias con infliximab, 84 con etanercept y 9 con adalimumab, resultando en total 207 referencias publicadas en alguna de las bases bibliográficas consultadas.

De ellas 48 eran repetidas (al hacer referencia a más de una terapia anti-TNF alfa), quedando por tanto 159 citas originales. De las referencias, se eliminaron unas al ver el título y otras al leer el abstract. Se revisaron algunos artículos completos, muchos de ellos revisiones de bibliografía o comentarios editoriales que se seleccionaron para analizar sus referencias. En total, se eliminaron 107 referencias por distintas causas especificadas en las tablas de artículos excluidos.

De los 52 artículos incluidos en la revisión sistemática, algunos son comunicaciones de casos clínicos o cohortes retrospectivas de pequeño tamaño.

Finalmente, se han encontrado 6 ensayos controlados que cumplían todas las condiciones pre-establecidas que se requerían para el meta-análisis sobre la eficacia de la terapia con anti-TNF alfa en pacientes con EA.

En la tabla 4 se presenta la distribución de los mismos:

**Tabla 4. Distribución de las referencias bibliográficas.**

	INFLIXIMAB	ETANERCEPT	ADALIMUMAB	TOTAL
Bibliografía localizada	114	84	9	207
Artículos repetidos (> 1 antiTNF alfa)	0	40	8	48
Artículos excluidos	77	30	0	107
Revisión sistemática	37	14	1	52
Meta-análisis	2	4	0	6

TNF: tumor necrosis factor.

### **6. 1.3. Estudios excluidos**

En la tabla 5 se muestran los estudios que fueron excluidos (107 en total) y se especifica el motivo de su exclusión. El resto de los estudios que no aparecen en la tabla fueron excluidos porque o no trataban de EA o no incluían fármacos anti-TNF o no tenían relación con el tema.

Los artículos se presentan por orden cronológico, de forma descendente, comenzando por los artículos de más reciente aparición.

**Tabla 5. Estudios excluidos**

Nº referencia Bibliografía	Autor	Año	Causa de exclusión	Comentarios
23	De Keyser F.	2004	Revisión sobre el tema	Valido para obtención de bibliografía
25	Schanchna L.	2004	Revisión sobre el tema	Valido para obtención de bibliografía
26	Ferraro-Peyret C.	2004	Valoración de autoanticuerpos	Relacionado con términos de seguridad.
29	Almodovar R.	2004	Relativo a eficacia en linfoedema asociado a EA.	Valido para obtención de bibliografía
30	Lim AY	2004	Relativo a Espondilitis Juvenil	Cambios observados con resonancia magnética
32	Kiortsis DN.	2004	Efecto sobre la resistencia a insulina	Valido para obtención de bibliografía
35	Baraliakos	2004	Revisión sobre el tema	Valido para obtención de bibliografía
36	De Vos	2004	Revisión sobre el tema	Valido para obtención de bibliografía
37	Paul S.	2004	Revisión sobre el tema	Referente a valoración de respuesta en EspA
38	Berg	2004	Revisión sobre efectos adversos	Relacionado con términos de seguridad
39	Sobkeng Goufack	2004	Descripción de un caso de acontecimiento adverso	Descripción de un caso de Hematuria paroxística nocturna
40	Peloso PM	2004	Revisión sobre el tema	Valido para obtención de bibliografía
41	Kolbet	2004	Relativo a farmacoeconomía	Descripción del coste efectividad de tratamiento con Infliximab en EA
42	Brandt	2004	Revisión sobre el tema	Revisión específica sobre EspA indiferenciadas
43	Wendling	2004	Revisión sobre el tema	Valido para obtención de bibliografía
45	Braun	2004	Revisión sobre el tema	Valido para obtención de bibliografía
46	Scheinfeld	2004	Revisión sobre el tema	Válido para la obtención de bibliografía.
47	Maini	2004	Revisión sobre el tema	Válido para la obtención de bibliografía.

Nº referencia Bibliografía	Autor	Año	Causa de exclusión	Comentarios
48	Brandt	2004	Desarrollo de criterios de predicción para Mejoría a corto plazo	Válido para obtención de bibliografía sobre infliximab y etanercept
49	Rudwaleit	2004	Predicción de respuesta clínica mayor (BASDAI>50)	Válido para obtención de bibliografía sobre infliximab y etanercept
50	Feldman	2004	Revisión sobre el tema	Válido para la obtención de bibliografía.
51	Fain	2004	Revisión sobre el tema	Válido para obtención de bibliografía
52	Maksymovich	2004	Revisión sobre el tema	Válido para la obtención de bibliografía.
53	Elkayam	2004	Valoración sobre efecto sobre vacuna antineumocica	Relativo a seguridad
56	Schemeiling	2004	Relativo a EA Juvenil	Válido para obtención de bibliografía
57	Ortiz-Santamaría	2004	Relativo a Amiloidosis secundaria a EA	Relativo a seguridad
58	Reimold	2003	Revisión sobre el tema	Válido para la obtención de bibliografía.
59	Gause	2003	Revisión sobre el tema	Válido para la obtención de bibliografía.
60	Wendling	2003	Revisión sobre el tema	Válido para la obtención de bibliografía.
61	Andus	2003	Valoración de efectos adversos	Relativo a seguridad
62	Thurmann	2003	Valoración de acontecimientos adversos	Relativo a seguridad
63	Baeten	2003	Relativo a seguridad	Relativo a seguridad
64	Stokes	2003	Revisión sobre el tema	Válido para la obtención de bibliografía.
65	No autores	2003	Revisión sobre el tema	Valido para obtención de bibliografía
67	Braun	2003	Revisión sobre el tema	Válido para la obtención de bibliografía.
68	Brandt	2003	Adaptación del BASDAI	Válido para la obtención de bibliografía. de infliximab y etanercept
69	Brandt	2003	Revisión sobre el tema	Válido para la obtención de bibliografía.
70	Braun	2003	Revisión sobre el tema	Valido para obtención de bibliografía

Nº referencia Bibliografía	Autor	Año	Causa de exclusión	Comentarios
71	Braun	2003	Revisión sobre el tema	Válido para la obtención de bibliografía.
72	Makssymowich	2003	Consenso canadiense sobre ttº antiTNF en EspA	Válido para la obtención de bibliografía.
73	Oili	2003	Relativo a artritis reactiva	Valido para obtención de bibliografía
74	Braun2003	2003	Revisión sobre el tema	Válido para la obtención de bibliografía.
75	Mease	2003	Revisión sobre el tema	Válido para la obtención de bibliografía.
77	De Rycke	2003	Valoración efecto sobre anticuerpos	Relativo a seguridad
79	Sandborn	2003	Revisión sobre el tema	Válido para la obtención de bibliografía.
80	Reimold	2003	Revisión sobre el tema	Válido para la obtención de bibliografía.
82	Asli	2003	Replica del autor	Válido para la obtención de bibliografía.
83	Toussirot	2003	Revisión sobre el tema	Válido para la obtención de bibliografía.
85	Sieper J	2003	Relativo a prácticas de prescripción en Alemania.	Valido para obtención de bibliografía
86	Braun	2002	Revisión sobre el tema	Valido para obtención de bibliografía
88	Braun	2002	Revisión sobre sistemas de imagen	Válido para la obtención de bibliografía.
89	Rosenbaum	2002	Revisión sobre Uveítis	Válido para la obtención de bibliografía.
90	Homeff G	2002	Revisión sobre el tema	Válido para la obtención de bibliografía.
91	Russell	2002	Revisión sobre la adecuación de las dosis	Valoración del coste-efectividad
92	Schnarr S.	2002	Revisión sobre el tema	Válido para la obtención de bibliografía.
93	Brandt	2002	Revisión sobre el tema	Válido para la obtención de bibliografía.
94	Zou	2002	Revisión sobre el tema	Válido para la obtención de bibliografía.
95	Bernstein	2002	Revisión sobre el tema	Válido para la obtención de bibliografía.
96	Seitz	2002	Revisión sobre el tema	Válido para la obtención de bibliografía.
97	De Keyser	2002	Revisión sobre el tema	Válido para la obtención de bibliografía.
99	Braun	2002	Revisión sobre el tema	Válido para la obtención de bibliografía.

Nº referencia Bibliografía	Autor	Año	Causa de exclusión	Comentarios
100	Braun	2002	Revisión sobre el tema	Válido para la obtención de bibliografía.
101	Braun	2002	Revisión sobre el tema	Válido para la obtención de bibliografía.
102	St. Clair	2002	Revisión sobre el tema	Válido para la obtención de bibliografía.
103	Braun	2002	Revisión sobre el tema	Válido para la obtención de bibliografía.
104	Kalden	2002	Revisión sobre el tema	Válido para la obtención de bibliografía.
105	Maksymovych	2002	Revisión sobre el tema	Válido para la obtención de bibliografía.
108	Fleischmann	2002	Revisión sobre el tema.	Válido para la obtención de bibliografía.
109	Sieper	2002	Revisión sobre el tema	Válido para la obtención de bibliografía.
110	Fries	2002	Uveítis asociada a enfermedad de Crohn y sacroileítis	Válido para la obtención de bibliografía
116	Braun	2002	Revisión sobre el tema	Válido para la obtención de bibliografía.
118	Smith	2001	Relativo a efectos sobre uveítis	Válido para la obtención de bibliografía
119	Keyser	2001	Revisión sobre el tema	Valido para obtención de bibliografía
120	Baeten	2002	Relativo a acontecimientos adversos	Relativo a seguridad
122	Toussirot	2001	Revisión sobre el tema	Válido para la obtención de bibliografía
125	Braun	2000	Revisión sobre el tema	Válido para la obtención de bibliografía.
126	Schneifelf	2004	Relativo a iritis	Válido para la obtención de bibliografía
128	Rosembaun	2004	Relativo a uveítis	Válido para la obtención de bibliografía
129	Zhou	2004	Relativo a la interacción de etanercept con digoxina	Válido para la obtención de bibliografía
130	Papp	2004	Efectos sobre psoriasis	Válido para la obtención de bibliografía
132	Cole	2004	Revisión sobre el tema	Válido para la obtención de bibliografía
133	Zhou	2004	Relativo a farmacocinética	Válido para la obtención de bibliografía
134	Strober	2004	Efectos sobre psoriasis	Válido para la obtención de bibliografía

Nº referencia Bibliografía	Autor	Año	Causa de exclusión	Comentarios
135	Genovese	2004	Revisión sobre el tema	Válido para la obtención de bibliografía.
136	McCormack	2004	Revisión sobre el tema	Válido para la obtención de bibliografía.
137	Nanda	2004	Revisión sobre el tema	Válido para la obtención de bibliografía.
138	Zhou	2004	Relativo a interacción de etanercept con wafarina	Válido para la obtención de bibliografía
140	Brandt	2004	Relativo a EspA indiferenciadas	Valido para obtención de bibliografía
141	No authors	2003	Revisión sobre el tema	Válido para la obtención de bibliografía.
143	Kanna	2003	Revisión sobre el tema	Relativo a Hepatitis C
144	Kéller	2003	Revisión sobre el tema	Relativo a citoquinas
145	Swalle	2003	Revisión sobre el tema	Relativo a inducción de lupus
147	Hellmich	2003	Revisión sobre el tema	Válido para la obtención de bibliografía.
148	Davis	2003	Revisión sobre el tema	Válido para la obtención de bibliografía
149	No authors	2003	Revisión sobre el tema	Válido para la obtención de bibliografía.
150	Bakland	2003	Informe de 1 caso de leucemia mieloide aguda	Relativo a seguridad
151	Reddy	2003	Informe de 1 caso de uveítis	Válido para la obtención de bibliografía
154	Marzo-Ortega	2003	Replica del autor	Válido para la obtención de bibliografía
155	Bijlsma	2003	Comentario o revisión	Valido para obtención de bibliografía
156	Davis	2002	Revisión sobre el tema	Válido para la obtención de bibliografía
157	Lee	2002	Revisión sobre el tema	Válido para la obtención de bibliografía.
158	Ayer	2002	Revisión sobre el tema	Válido para la obtención de bibliografía.

Nº referencia Bibliografía	Autor	Año	Causa de exclusión	Comentarios
160	Phillips	2002	Relativo a infecciones	Relativo a seguridad
168	Verscheuren	2003	Relativo a 1 caso de EA juvenil con síndrome nefrótico	Válido para la obtención de bibliografía
171	García Porrúa	2003	Relativo a 1 caso de EspA indiferenciada	Válido para la obtención de bibliografía
179	Singh	2004	Relativo a análisis de coste-eficacia aplicados sobre los resultados de estudios anteriores de infliximab y etanercept.	Válido para Farmacoeconomía de infliximab y etanercept

EA: espondilitis anquilosante; EspA: espondiloartropatías; BASDAI: Bath ankylosing spondylitis activity index.

#### 6.1.4 Estudios seleccionados para la revisión sistemática:

Se elaboró la siguiente tabla de evidencia (tabla 6) con los estudios seleccionados para la revisión sistemática, ordenados por tipo de fármaco y antigüedad de la publicación.

**Tabla 6. Estudios incluidos en la revisión sistemática de terapias anti-TNF alfa en espondilitis anquilosante**

ESTUDIO	DISEÑO CALIDAD NIVEL DE EVIDENCIA	FARMACO DURACION	PARTICIPANTES	CRITERIOS DE RESPUESTA	RESULTADOS	CONCLUSIONES
<b>INFLIXIMAB</b>						
van den Bosch F, Ann Rheum Dis 2000; 59: 428-433.  124	estudio abierto Calidad: pobre  Iib	Infliximab, dosis de 5 mg/kg (3 infusiones a la semana 0, 2 y 6) en pacientes con distintos tipos de espondiloartropatía. Duración: 12 sem.	21 pacientes con EspA: 2 indiferenciadas, 10 con EA y 9 APso. 2 varones de 39 y 51 años con una duración de enfermedad de 3 y 18 años.	EAV global paciente, Dolor Valoración global del médico VSG PCR	En conjunto todos los parámetros mejoran en la semana 12 respecto a la basal. No dice nada específico de los pacientes con indiferenciada. No se refieren efectos adversos relevantes.	Infliximab es efectivo en EspA
Brandt J, Arthritis Rheum 2000; 43(6): 1346-1352  123	Estudio abierto Calidad pobre Iib.	Infliximab, dosis de 5 mg/ kg, sem 0,2 y 6, en pacientes con EA. Duración 12 sem.	11 ptes con EA en actividad.	BASDAI50	Mejoría en parámetros de actividad (al menos BASDAI50) en 9 de 10 ptes. Media de mejoría del BASDAI 70% a las 4 sem. 1 paciente se retiró del estudio por xantoma.	Infliximab ( terapia antiTNF alfa) es muy efectivo durante varias semanas en EA

ESTUDIO	DISEÑO CALIDAD NIVEL DE EVIDENCIA	FARMACO DURACION	PARTICIPANTES	CRITERIOS DE RESPUESTA	RESULTADOS	CONCLUSIONES
Van den Bosch F. Lancet 2000 Nov 25,356 (9244)1821-2  121	Estudio abierto Calidad pobre  Iib	Infliximab 5 mgr/kg peso.	4 ptes con Enf. Crohn refractaria asociadas con EspA.	NAD PCR	Disminución de signos y síntomas intestinales en los 4 pacientes. Disminución de sintomatología axial y/o periférica (NAD y otros) en los 4 ptes. Descenso de PCR	Infliximab fue eficaz en las formas asociadas de Enf. Crohn a EspA, tanto en síntomas intestinales como articulares.
Stone M. J. of Rheumatology 2001; 28: 7 1605-14.  117	Estudio abierto Calidad pobre  Iib	Infliximab, dosis de 5 mg/ kg , sem 0,2 y 6, en pacientes con EA.,duración 14 sem	21 ptes con EA activa. Con formas axiales, periféricas y mixtas. Edad media 37,9 años y duración de la enfermedad 8,69 años. Se miden 9 variables: BASDAI, BASFI,.. Imágenes de RM disponibles en 9 ptes (antes y después de IFX).	BASDAI BASFI HAQ, fatiga, Dolor lumbar Dolor global	Resultados disponibles en 18 ptes. > 60% mejoría en variables funcionales a la 6ª sem. y > 75% a la sem. 14. Mejoría de imágenes RM en todos los pacientes. No se refieren efectos adversos relevantes, 3 casos de cefalalgia.	Infliximab fue efectivo en EA a corto plazo.
Boeger CA Ann Rheum Dis 2001 Dec,60 (12): 159-60.  115	Casos Calidad pobre  III	Infliximab 5 mg/kg semanas 0,2 y 6, y después cada 6 semanas Duración 1 año.	1 PTE con EA grave	BASDAI BASFI EAV dolor PCR VSG	Rápido descenso del dolor y mejoría de las otras variables. El paciente tuvo infección del tracto respiratorio alto, de mediana gravedad.	Infliximab fue muy eficaz en este paciente con EA grave.

ESTUDIO	DISEÑO CALIDAD NIVEL DE EVIDENCIA	FARMACO DURACION	PARTICIPANTES	CRITERIOS DE RESPUESTA	RESULTADOS	CONCLUSIONES
Van den Bosch, 2002 Arthritis & Rheum 46,3, Marzo 2002, 775-765. 164	ensayo clínico, aleatorizado con grupo control-placebo. EAC Calidad: alta Ib Relativo a EspA	Infliximab a dosis de 5 mg/kg (3 infusiones en la semana 0, 2 y 6) en pacientes con distintos tipos de espondiloartropatía. Grupo control: placebo. Duración: 12 sem	40 pacientes con EspA: 20 pacientes en el grupo de infliximab (3 con espondilitis, 6 con espondilitis con afectación periférica, 9 EspA psoriásicas, y 2 EspA indiferenciadas) y 20 en el grupo placebo (6 con espondilitis, 4 con espondilitis y afectación periférica, 9 psoriásicas y 1 indiferenciada).	EAV actividad paciente EAV actividad medico EAV dolor PCR VSG	En general, todos los parámetros mejoran a la semana 12 respecto a la basal. En general todos los parámetros mejoran respecto a placebo No hay análisis por subgrupos. No dicen que la respuesta de los dos pacientes con EspA indiferenciada sea diferente al resto. En un paciente con EspA indiferenciada se produce una artritis séptica. Otro paciente con EspA psoriásica tiene Una tuberculosis diseminada.	Infliximab es efectivo en EspA indiferenciadas. Recomienda vigilar la aparición de efectos adversos severos, especialmente tuberculosis.

ESTUDIO	DISEÑO CALIDAD NIVEL DE EVIDENCIA	FARMACO DURACION	PARTICIPANTES	CRITERIOS DE RESPUESTA	RESULTADOS	CONCLUSIONES
D'Ágostino MA Arthritis Rheum 2002 Mar,46 (3). 840-1.  165	Casos  Calidad pobre III	Infliximab dosis 3 mg/kg peso semanas 0,2 y 6.	2 ptes con entesitis erosiva y refractaria del calcáneo.	EAV dolor calcáneo Ultrasonografía	Mejoría clínica (dolor) Progresiva recuperación de la ecoestructura y desaparición de la vascularidad perióstica del tendón de Aquiles.	Los pacientes tratados con IFX obtuvieron una mejoría clínica documentada por Ultrasonografía.
Brandt J. Arthritis & Rheum. 2001 Dec, 44 (12) 2936- 7.  114	Estudio abierto. Seguimiento de una cohorte de ptes durante 1 año  Calidad pobre  IIb	Infliximab 5 mg/kg, 0, 2,6 y después cada 6 semanas.  Seguimiento durante 1 año.	Pacientes con EA.	BASDAI BASFI BASMI PCR	Mantenimiento de la mejoría del BASDAI a lo largo del periodo de seguimiento	La respuesta a Infliximab se mantuvo a lo largo del periodo estudiado (1 año).
Hadi A. Rheumatology 2002 Jan 41 (1): 114-6.  113	Casos  Calidad pobre  III	Infliximab 5 mg/kg semanas 0,2 y 6. Duración 6 semanas.	1 pte con Espondiloartropatia HLA B27+	NAD, Medidas antropométricas (dedos-suelo,..) PCR y VSG Imágenes de Escintigrafia.	Desaparición de NAD Descenso VSG y PCR. Reducción dedos-suelo y tragus-pared. Mejoría en las imágenes de Escintigrafia.	Infliximab fue eficaz en este paciente con EA activa .La Escintigrafia parece una técnica eficaz para el seguimiento de los pacientes.
Kaiser MJ Joint Bone Spine 2001	Casos	Infliximab 3 mg/kg dias 0,15 y 45, y después cada	2 pacientes con EspA : 1 con artritis psoriásica y 1	NAD NAT Duración de rigidez	Mejoría generalizada de parámetros clínicos y de laboratorio.	Se han observado rápidas y drásticas mejoras en síntomas axiales y periféricos y en los parámetros de actividad de la enfermedad.

ESTUDIO	DISEÑO CALIDAD NIVEL DE EVIDENCIA	FARMACO DURACION	PARTICIPANTES	CRITERIOS DE RESPUESTA	RESULTADOS	CONCLUSIONES
Dec, 68 (6):525-7  112	Calidad pobre  III	8 semanas. Se asocia a MTX 7,5 mg/semana.	con Spa HLA B7 positiva.	matuina. VSG y PCR. Calidad de vida.		
Braun J. Lancet, 2002, vol 359, April 6, 1187-93  107	Estudio randomizado, con grupo control, Multicéntrico EAC  Calidad: alta  Ib	Infliximab, dosis de 5 mg/ kg, sem 0,2 y 6, vs. control-placebo en pacientes con EA.,duración 12 semanas	70 ptes, 35 por grupo, con EA activa grave (BASDAI > 4). Edad media: 40,6 y 39 años. Duración de la enfermedad 16,4 y 14,9 años. 1 PTE del grupo asignado a IFX fue excluido del análisis al no cumplir criterios RX de diagnóstico.	Reducción BASDAI > 50% BASFI BASMI ASAS 20% ASAS r. parcial PCR VSG SF36 BASRI EAV dolor	53% ptes en ttº con IFX alcanzaron al menos BASDAI50 frente al 9% del grupo placebo. La funcionalidad y la calidad de vida también mejoraron significativamente en el grupo con IFX pero no en grupo placebo. IFX fue bien tolerado en general, aunque hubo que suspenderlo en 3 ptes por TBC, granulomatosis pulmonar y leucopenia.	Infliximab es efectivo en pacientes con EA activa, reduciendo de forma significativa la actividad de la enfermedad y mejorando la funcionalidad y calidad de vida.
Kruihof E, Ann Rheum Dis 2002 May (61): 207-212.  166	Estudio abierto (Extensión del estudio nº 121 , pero con 1 año de seguimiento)  calidad pobre  IIb	Igual que el estudio anterior seguido de infliximab a dosis de 5 mg/kg cada 14 sem.  Duración: 1año	Los mismos pacientes del estudio anterior.	EAV actividad paciente EAV actividad medico EAV dolor PCR VSG	En conjunto se evidencian frecuentes recaídas. En conjunto, hubo 4 infecciones no severas (otitis, candidiasis vaginal, pielonefritis, absceso dental)	Infliximab es efectivo en EspA indiferenciadas La dosis de 5 mg cada 14 sem no controla la actividad de la enfermedad.

ESTUDIO	DISEÑO CALIDAD NIVEL DE EVIDENCIA	FARMACO DURACION	PARTICIPANTES	CRITERIOS DE RESPUESTA	RESULTADOS	CONCLUSIONES
Maksymowych WP J Rheumatol 2002 May,29 (5): 959-65  106	Estudio abierto, observacional y prospectivo.  Calidad pobre  Iib	Infliximab 3 mg/kg peso, en semanas 0,2 y 6, después cada 2 meses.  * 3 ptes con aumento a 5 mg/kg en semana 14 <sup>a</sup> Seguimiento: 14 sem. y 1 año.	21 ptes con EA. 13 de ellos con afectación periférica. edad media 42,5 años Duración media 13,8 años.	BASDAI,BASFI, BASMI, BASGI PCR,VSG, NAT 66 RMN Niveles de marcadores de degradación del cartílago.	58,8 % ptes con BASDAI>50 a las 14 sem. Remisión completa de Espondilitis periférica en 45,4% ptes a la 14 sem.	Infliximab pareció ser eficaz tanto en enfermedad axial como periférica.  La supresión de marcadores de degradación del cartílago puede ser útil para evaluar el daño estructural en EA.
Breban M. Rheumatology , 2002, 41: 1280-85  98	Estudio abierto, observacional prospectivo multicéntrico y no controlado.  Calidad pobre  Iib	Infliximab 5 mg/kg peso, en semanas 0,2 y 6. Duración (seguimiento) hasta semana 24.	En este estudio se seleccionaron 50 pacientes con EA de predominio axial, excluyéndose específicamente aquellos con artritis periférica y uveítis. Edad media 35 años. Duración media 13 años.	EAV Global de dolor ASAS 20%	98% ptes tiene mejoría en EAV Global dolor. 94% ptes ASAS20 70% tienen Remisión parcial.	Infliximab fue altamente eficaz en el tratamiento de EA activas axiales.
Demis E. Clin Exp Rheumatol 2002 Nov-Dec, 20 (6 suppl 28): S185-6.  87	Estudio abierto Calidad pobre  Iib Relativo a EspA	Infliximab 5 mg/kg en 25 de los pacientes y 3 mg/kg en 4 ptes.	Se incluyen 29 ptes con EspA Seguimiento de 6 meses	Cambios en la densidad mineral ósea evaluados con DEXA. Nivel sérico de osteocalcina. Nivel urinario de deoxypyridinolina.	Aumento significativo de la densidad mineral ósea, tanto en columna como en cadera. Aumento de la osteocalcina sérica entre basal y semana 6.	Los autores sugieren que el beneficio de la terapia anti-TNF en pacientes con espondiloartopatas, puede realizarse mediante un efecto disociado en las células óseas.

ESTUDIO	DISEÑO CALIDAD NIVEL DE EVIDENCIA	FARMACO DURACION	PARTICIPANTES	CRITERIOS DE RESPUESTA	RESULTADOS	CONCLUSIONES
Hrycaj P. J. Rheumatol 2003 jan ,30 (1): 204-6  84	Casos  Calidad pobre  III		1 paciente con EA con afectación articular periférica.			
Allali F. Ann Rheum Dis 2003 Apr, 62 (4): 347-9.  167	Estudio abierto Calidad pobre  IIb	IFX 5 mg/kg en 25 ptes y 3 mg/kg en 4 ptes a las semanas 0,2 y 6.	29 ptes EspA activas y persistentes a pesar del tratamiento.	Densidad mineral ósea medida con DXA (absorción dual de energía X) Osteocalcina en suero Deoxypyridinolina en orina	A los 6 meses se produce aumento de la densidad mineral ósea en: CV (3,6%), Cadera (2,2%) y trocánter (2,3%). Aumento de Osteocalcina a la 6ª semana.	Infliximab aumenta la densidad mineral ósea en ptes con EspA.
Mandl T. Lakartidningen 2002 Dec. 19 (51-52): 5189- 93.  81	Estudio abierto Calidad pobre  IIb	IFX 3 mg/kg, o,2 y sem + MTX	9 ptes con EspA ( 6 EA y 3 Apso)	BASDAI, BASFI, BASMI, PCR, VSG	Descenso pronunciado de las variables clínicas a las 8 sem y de PCR y VSG a las 12 sem.	
Zou J, Arthritis Rheum. 2003 Mar;48(3):780-90.  78	Estudio relativo a los hallazgos de analítica. (realizado con muestras procedentes del estudio nº 107)	a) infliximab (5 mg/kg peso, semanas 0,2 y 6.  b) placebo.	20 pacientes con EA: 10 con IFX y otros 10 con Placebo.	Expresión de citoquinas de CD4+ y CD8+ T células.	Descenso de la producción de citoquinas específicas de linfocitos T y no específicas	Infliximab produce una disminución de la secreción de IFN gamma y TNF alpha por linfocitos T, pero no induce cambios en citoquinas producidas por monocitos durante 3 meses de tratamiento.

ESTUDIO	DISEÑO CALIDAD NIVEL DE EVIDENCIA	FARMACO DURACION	PARTICIPANTES	CRITERIOS DE RESPUESTA	RESULTADOS	CONCLUSIONES												
Braun J. Artritis Rheum 2003, Apr 48 (4): 1126-36  76	Estudio relativo a los hallazgos de RMN (realizado con imágenes procedentes de los pacientes del estudio nº 107)  IIb	a) Infliximab (5 mg/kg peso, semanas 0,2 y 6.  b) placebo.	20 ptes con EA (11 con Placebo y 9 con IFX)	Evalúa un nuevo sistema de puntuación de imágenes de RMN	Se detectaron lesiones CV activas en 15 de 20 ptes. Según método RM utilizado, se produjo mejoría en:  <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>IFX</th> <th>PLB</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Gd</td> <td>40%</td> <td>6%</td> </tr> <tr> <td>STIR</td> <td>60%</td> <td>21%</td> </tr> <tr> <td>T1</td> <td>7%</td> <td>-35%</td> </tr> </tbody> </table> Adicionalmente, hubo 5 ptes con IFX entre respondedores clínicos y 2 ptes con PLB.		IFX	PLB	Gd	40%	6%	STIR	60%	21%	T1	7%	-35%	El nuevo método de puntuación con RM, demuestra una significativa regresión de la inflamación en CV, que se correlaciona con la mejoría clínica.
	IFX	PLB																
Gd	40%	6%																
STIR	60%	21%																
T1	7%	-35%																
Braun J. Artritis & Rheum 2003, vol 48, 8, 2224-2233  66	Estudio de extensión del estudio nº 107) Abierto y observacional.  Calidad pobre  IIb	Infliximab 5 mg/kg cada 6 sem., tras la fase de inducción (0,2 y 6 sem). Se incluyen todos los pacientes del anterior estudio tratados y con tolerancia a IFX, (IFX/IFX) más los pacientes asignados a placebo en la inducción (Placebo/IFX). Seguimiento 54 semanas.	Se incluyen los pacientes IFX/IFX y placebo/IFX. 65 ptes con EA.	Reducción BASDAI > 50% BASFI BASMI ASAS 20 ASAS r. parcial PCR VSG SF36 BASRI EAV dolor	A la sem 54, 47% ptes del grupo IFX/IFX obtuvieron BASDAI50 y el grupo placebo/IFX un 51% ptes. Se produjo una mejoría significativa de la funcionalidad, parámetros metroológicos y de calidad de vida. 4 ptes fueron retirados por efectos adversos.	La terapia con IFX en ptes con EA resultó en una rápida y significativa mejoría del BASDAI 50 y mantenida durante el periodo de 1 año. El perfil de seguridad fue comparable al observado en la experiencia post-marketing.												

ESTUDIO	DISEÑO CALIDAD NIVEL DE EVIDENCIA	FARMACO DURACION	PARTICIPANTES	CRITERIOS DE RESPUESTA	RESULTADOS	CONCLUSIONES
Collantes E Ann. Rheum Dis 2003 Dec; 62 (12): 1239-40  169	estudio abierto  Calidad pobre  Iib	infliximab 5 mg/kg sem 0, 2, 6, 14, 22 y 30, en pacientes con espondiloartropatía en general. Duración: 38 sem.	42 pacientes con EspA en actividad (31 con espondilitis anquilosante, 2 con psoriásica, y 5 con espondiloartropatía indiferenciada).	BASDAI BASFI EAV global paciente EAV Dolor EAV Inflamación Calidad de vida (SF-36) PCR VSG Variables metrológicas	En conjunto, mejoría a las 38 sem. respecto a la basal y desde la primera infusión . En los 40 pacientes hay 2 aumentos de transaminasas, 1 prostatitis, 1 intolerancia al fármaco, 1 corioretinitis por toxoplasma (de ellos 3 suspensiones).	Los pacientes con EA responden a infliximab, pero esta mejoría es menor con las sucesivas infusiones.
Temekonidis T. Ann. Rheum Dis 2003 62: 1218-1220.  55	Estudio abierto  Calidad pobre  Iib	Infliximab 5 mg/kg sem 0,2 ,6 ,cada 8 sem durante 12 meses.	25 pacientes de EA. Otros 5 ptes abandonaron el estudio.	EVA Valoración global dolor 20% reducción BASDAI50 ASAS20	92% pacientes redujo el dolor ( EAV) > 20%  BASDAI50 en 60% ptes. ASAS20 en 88% ptes AAs de grado medio, con 9 ptes con infecciones o reacciones adversas.	Infliximab se mostró como un tratamiento efectivo, seguro y bien tolerado.

ESTUDIO	DISEÑO CALIDAD NIVEL DE EVIDENCIA	FARMACO DURACION	PARTICIPANTES	CRITERIOS DE RESPUESTA	RESULTADOS	CONCLUSIONES
Stone MA Ann Rheum Dis 2004 jan 63 (1): 84-7.  54	Estudio abierto Calidad pobre  Iib	Infliximab 5 mg/kg durante 52 semanas en 22 pacientes.	22 pacientes con EA	Criterios ASAS PCR Patrón de citoquinas	A la semana 52, hay 18 pacientes respondedores y 4 ptes no respondedores según criterios ASAS. Existía una mayor duración de la enfermedad al inicio del tratamiento, en los pacientes no respondedores (p = 0.08).  <b>¡Error!</b>	Los niveles basales de PCR y TNF alfa, parecen ser útiles marcadores de la respuesta clínica en pacientes de EA tratados con Infliximab.  <b>¡Error!</b>
Labarca C. Rev Med Chil 2003 Oct 131 (10): 1157-64  170	Estudio abierto Calidad pobre  Iib	Infliximab iv 3 mg/kg . una media de 6 infusiones en 8 meses	11 pacientes con artritis reumatoide, 7 con artritis psoriasica y 3 con espondiloartritis  Duración media de la enfermedad 10 años.	Nº de articulaciones inflamadas. Rigidez matutina Funcionalidad	Se obtuvo mejoría en 16 de los 19 pacientes tratados (2 de EA).	Infliximab resultó ser un tratamiento efectivo y seguro en pacientes con artritis refractarias (AR, EA y Artritis Psoriásica).

ESTUDIO	DISEÑO CALIDAD NIVEL DE EVIDENCIA	FARMACO DURACION	PARTICIPANTES	CRITERIOS DE RESPUESTA	RESULTADOS	CONCLUSIONES
Genarini S.  Ann Rheum Dis August 5 2004  172	Estudio abierto  Calidad pobre  II a ó II b	infliximab 5 mg/Kg sem 0,2, y 6. Posteriormente dependiendo de persistencia o no de enfermedad intestinal, admón.. de 5 ó 3 mg/kg respectivamente, cada 5- 8 sem, durante 12-18 meses.	24 Pacientes con Espondiloartropatía asociada a enf. Crohn activa o no activa.	BASDAI, CDAI	Se produjo una rápida y drástica mejoría en la media del BASDAI y que persistió hasta los 18 meses.  Esta mejoría se observó también en las artritis periféricas y entesitis. Adicionalmente, también se produjo una rápida mejoría de los síntomas intestinales ( CDAI), que se mantuvo hasta los 12 meses.  Ninguno de los 8 ptes que tenían Enf. Crohn inactiva experimentaron exacerbación de su enfermedad mientras estuvieron en tt ° con Infiximab.  IFX fue en general bien tolerado, produciéndose sólo 1 abandono del tratamiento por reacción alérgica.	Infliximab resultó ser un tratamiento efectivo y seguro en pacientes con SpA asociada a Enf. Crohn activa.  Así mismo puede ser efectivo en mantener en remisión a ptes con SpA asociadas a enf. Crohn inactiva.

ESTUDIO	DISEÑO CALIDAD NIVEL DE EVIDENCIA	FARMACO DURACION	PARTICIPANTES	CRITERIOS DE RESPUESTA	RESULTADOS	CONCLUSIONES
Van der Heijde D. Abstract Clin Exp. Rheumatology 2004 Vol 22,5, 665 173 (Estudio ASSERT)	Estudio randomizado,multic entrico,grupo control placebo  Calidad alta  Ib	279 pacientes con EA, randomizados asignados con ratio 3:8 a recibir: a)Placebo b)Infliximab; 5 mg/Kg 0,2,6 y dada 6 semanas. Duracion 24 semanas	279 ptes con EA , son tratados 201 con IFX y 78 con placebo.	ASAS 20	Se compara la eficacia de Infliximab medida con criterios ASAS20 frente a placebo. Se obtiene respuesta en 61,2% ptes tratados con IFX frente a 19,2% del grupo control a las 24 semanas. El tratamiento fue en general seguro, no registrandose ni fallecimientos, ni TBC ni tumores durante el periodo de seguimiento. Se reportaron efectos adversos en 3,5% ptes con IFX y en 2,7% ptes con PLB.	Infliximab fue efectivo y seguro en pacientes con EA en el periodo de 24 semanas estudiado.
Stone MA Arthritis Rheum 2004 Jun 15,51 (3), 316-20 44	Estudio abierto  Calidad pobre  IIb	Infliximab 5 mgr /Kg peso semanas 0,2 y 6 , y después cada 8 sem., Duración 1 año.	22 ptes con EAactiva.	Criterios ASAS20 Niveles de citoquinas PCR	18 ptes alcanzaron respuesta según criterios ASAS20, otros 4 pts no alcanzaron ASAS20. No se observó correlación en el grupo de respondedores entre niveles de PCR y citoquinas.	Los valores iniciales de PCR yTNF alfa pueden ser unos utiles marcadores de la respuesta clinica en ptes con EA tratados con infliximab.

ESTUDIO	DISEÑO CALIDAD NIVEL DE EVIDENCIA	FARMACO DURACION	PARTICIPANTES	CRITERIOS DE RESPUESTA	RESULTADOS	CONCLUSIONES
Braun J. 2004-11-28 Ann Rheum Dis 2004 Sep 23 Nº 11  34	Estudio de extensión a 2 años del estudio anterior nº 107  Calidad pobre  IIb	Infliximab 5 mg/kg cada 6 semanas durante 102 semanas.	52 ptes con EA que continúan en tratamiento durante 2 años	BASDAI > 50%	30 ptes ( 58%) alcanzan al menos BASDAI>50% PCR permaneció descendida. Perfil de seguridad similar al primer año.	Los pacientes tratados con IFX durante 2 años, muestran una buena y duradera respuesta.
Vandooren B. Arthritis Rheum. 2004 Sep; 50 (9): 2942-53  33	Éstudio relativo a los hallazgos de analítica  Calidad pobre  IIb	Infliximab (no especifica dosis)	12 pacientes con EspA	Niveles sinoviales y en suero de MMPs y TIMPs (matriz de metaloproteinasas y sus inhibidores).	Descenso de MMP y TIMP en sinovial y de MMP-3 en suero.	Infliximab puede modular el sistema MMP/TIMP, contribuyendo a sí a los efectos antiinflamatorios de remodelación tisular.
Yang Arthritis Rheum. 2004 Oct 15;51(5):691-9.  31	Éstudio relativo a los hallazgos de analítica  Cuasi experimental  Calidad pobre IIa	Infliximab  Control con sujetos sanos	Pacientes con espondilitis anquilosante, siendo unos tratados con IFX y otros no.	Niveles de MMP3 y M- CSF en suero Correlación con BASDAI	Descenso de MMP-3 en suero con el tratamiento de Infliximab, que se correlaciona con el descenso del BASDI.No hubo cambios en los niveles de M-CSF	MMP-3 y M-CSF son potenciales marcadores del nivel de actividad de la EA.
Rejón E. 2004 Scand J Rheumatol. 2004;33(5):323-6.	Estudio abierto, Calidad pobre. IIb	Infliximab 3-5 mg/kg sem 0,2,6 y después cada 8 hasta sem 30 + Metotrexate	9 ptes con EAaxial Edad media 43 años Duración enfermedad 7 años.	BASDAI BASFI Duración de la rigidez matutina	Desde la 6ª semana se observó mejoría en todos los parámetros utilizados.	Los resultados de eficacia son similares a los publicados anteriormente . No se observaron efectos adversos durante la terapia y los ANAs fueron negativos. La asociación de metotrexate

ESTUDIO	DISEÑO CALIDAD NIVEL DE EVIDENCIA	FARMACO DURACION	PARTICIPANTES	CRITERIOS DE RESPUESTA	RESULTADOS	CONCLUSIONES
28		Duración 30 semanas.		Valoración global de actividad por medico. EAV dolor Indice de entesis Distancia paredoccipucio PCR,VSG SF36		con infliximab puede mejorar el perfil de seguridad.
Haibel Z. Rheumatol 2004 Oct, 63 (5). 393-401  27	Estudio de validación (utilidad de SF-36 vs. SF-12)  utiliza datos del anterior estudio n° 107 (Braun)	Placebo vs Infliximab	70 ptes con EA: 35 con IFX y 35 con Placebo.	A todos los los pacientes se les aplica el SF-36 y la versión más corta, el SF-12 para medir la calidad de vida	La suma de los componentes de los 2 sistemas se correlaciona.	El SF-12 (versión corta del SF36) es útil para medir la calidad de vida de los pacientes con EA
Listing J Ann Rheum Dis 2004 Dec 2004 1670-2.  24	Evaluación de dias de hospitalización y bajas por EA. (farmacoeconomia) utiliza datos del anterior estudio n° 107 (Braun) Ib	infliximab 5 mg/kg en sem 0,2 y 6, despues cada 6 sem.	49 Pacientes en tratamiento con Infliximab durante 2 años	Reduccion dias hospitalizacion Reduccion dias de baja	Reducción del numero de dias de hospitalización del 41% antes de IFX a 10% despues de IFX.	El tratamiento con IFX puede producir una reducción del coste por hospitalización de los pacientes con EA
Nikas SN Ann Rheum Dis. 2005 Jun;64(6):940-2. Epub 2004 Nov 25	Estudio abierto observacional.  Calidad: pobre	Infliximab 5 mgr sem 0,2 y 6, despues cada 8 sem durante 2 años.	35 ptes con EA Edad media 42.5 añoss. Duration 14.5 años Seguimiento por 2 años.	BASDAI ASAS 20,40 ASAS 5/6.	Al 1° año: 20 (57%) pacientes BASDAI50 25 (71%) ASAS 20	Infliximab fue efectivo y seguro y bien tolerado en pacientes con EA

ESTUDIO	DISEÑO CALIDAD NIVEL DE EVIDENCIA	FARMACO DURACION	PARTICIPANTES	CRITERIOS DE RESPUESTA	RESULTADOS	CONCLUSIONES
174	Ib				, 23 (66%) ASAS 40 18 (51%) ASAS 5/6. Al 2º año: 11 (31%) BASDAI 50, 14 (40%) ASAS 20, 11 (31%) ASAS 40%, 9 (26%) ASAS 5/6.	
Marzo-Ortega Abstract EULAR 04  178	Ensayo clínico, randomizado, ,grupo control con Metotrexato. Calidad: alta  Ib	Infliximab 5mg/kg+MTX vs. MTX  Durante 30 semanas	42 ptes con EA, de los que 28 fueron tratados con combinacion (IFX+MTX) y 14 con MTX.	Valora media del BASDAI  Aparte valora imágenes de RM y densitometria (DEXA)	Se produjo un significativo descenso de la media del BASDAI en la sem 10, pero no se mantuvo hasta la sem. 30.	Infliximab fue efectivo hasta la semana 10 en la mejoria de la actividad de la enfermedad.
Cherouvim EP Journal Clinical Rheumatology 10 (4): 162-168 Agosto 2004.  180	Estudio abierto Calidad: pobre  Ib  Relativo a SpAs	Infliximab 3 mg/kg cada 8 sem,  Cambio a cada 4 sem. si recaida.un total de 30 con SpA. Seguimiento hasta 78 sem.	16 ptes con EA  14 pts con Artritis Psoriasisica	BASDAI ASAS50	Mejoria del BASDAI y ASAS50	La pauta de Infliximab empleada ( 3 mg/kg cada 8 sem. ó cada 4 si recaida) se mostró eficaz en el tratamiento de la EA y otras EspA

ESTUDIO	DISEÑO CALIDAD NIVEL DE EVIDENCIA	FARMACO DURACION	PARTICIPANTES	CRITERIOS DE RESPUESTA	RESULTADOS	CONCLUSIONES
<b>ETANERCEPT</b>						
Barthel HR, 2001 Arthritis Rheum August 45 (4) : 404  162	Casos  Calidad: pobre  III	Etanercept 25 mgr s.c. 2 veses/semana, asociado a MTX misma dosis que antes del inicio de ETN Durante 12 meses.	2 ptes con Espondilitis anquilosante, uno de ellos asociado a iritis. Edad 37 y 66 años.	Mejoria de síntomas. PCR	Rápida mejoría de la sintomatología y descenso de la PCR en ambos pacientes. Un paciente recayó al retirarle el tratamiento, produciendose una nueva mejoria al reintroducirse el ETN.	El tratamiento con Etanercept en estos pacientes fue efectivo, con una reducción de síntomas y PCR, llevando al abandono del tratamiento con MTX concomitante.
Marzo-Ortega H, 2001  A&R 2001 Septbre,44 (9) 2112-7  161	estudio abierto  Calidad: pobre  Iib	Etanercept 25 mg 2 veces/sem sc en pacientes con espondiloartropatía Duración 6 meses (24 semanas)	10 pacientes con EspA en actividad (7 espondilitis, 2 artritis en Crohn, 1 espondiloartropatía indiferenciada). Este último con afectación axial y probablemente periférica .	EAV Dolor CV EAV Global de medico y paciente BASDAI BASFI NAT y NAD Test Schober QoL EA (calidad de vida).	En conjunto mejoría a los 6 meses que se mantiene hasta los 9 m.ses No se refieren efectos adversos relevantes.	Etanercept es efectivo en EspA Es seguro a corto plazo.

ESTUDIO	DISEÑO CALIDAD NIVEL DE EVIDENCIA	FARMACO DURACION	PARTICIPANTES	CRITERIOS DE RESPUESTA	RESULTADOS	CONCLUSIONES
Gorman J., 2002 NEJM vol 346,18, 1349-1356.  159	Estudio randomizado, doble ciego, grupo control con placebo  Calidad: alta  EAC  Ib	Etanercept 25 mg 2 veces/sem sc en pacientes con espondilitis anquilosante vs. placebo. Duracion 4 meses.	40 ptes incluidos ( 20 ptes por cada grupo) con EA activa. Edad media 39 años y duración de enfermedad 13 años. La respuesta al tratamiento se definió como la mejoría de al menos 20% en al menos 3 de las 5 variables ( rigidez matutina, dolor nocturno, BASFI, valoración global paciente de la actividad de la enfermedad).	20% de mejoría en 3 de 5: Duracion de la rigidez matutina,dolor nocturno, BASFI,NAT, Valoración Global de actividad por paciente	El grupo tratado con ETN obtuvo una rapida y sostenida respuesta vs. Grupo placebo ( 80% ptes vs. 30% ptes). El tratamiento fue en general bien tolerado, sin diferencias significativas con el grupo placebo.	El tratamiento con etanercept durante 4 meses produjo una rápida,significativa y sostenida mejoría en pacientes con EA.
Marzo-Ortega Clin Exp Rheumatol 2002 Nov-Dec, 20 (6 Supll 28) S175-7  175	Estudio abierto ( de extensión del anterior n° 161 con RMN)  Calidad: pobre  IIb	Etanercept 25 mg 2 veces/sem sc en pacientes con SpA (7 con Espondilitis anquilosante)	10 ptes con SpA ( 7 con EA)	BASDAI EAV entesopatia Calidad de vida PCR RMN	Mejoria de todas las variables a niveles similares al final de la primera fase del tratamiento: BASDAI,A entesopatia, PCR,Calidad de vida. Regresion completa o marcada mejoría del edema oseos en el 90% de las localizaciones de entesisis (por RM).	La re-introducción de Etanercept a la misma dosis anterior a las recaídas, proporcina unos niveles de eficacia similares, pudiendo mantenerse una prolongada mejoría clinica

ESTUDIO	DISEÑO CALIDAD NIVEL DE EVIDENCIA	FARMACO DURACION	PARTICIPANTES	CRITERIOS DE RESPUESTA	RESULTADOS	CONCLUSIONES
Marzo-Ortega H. 2003  Ann Rheum Dis. 2003 Jan;62(1):74-6.  154	Casos  Iib  Calidad: pobre	Etanercept 25 mg 2 veces/sem sc en pacientes con espondilitis anquilosante.	2 ptes con EspA asociada a enf. Crohn.	BASDAI	Excelente respuesta con resolución completa de la patología axial, mientras que la enfermedad de Crohn persiste o rebrota.	Estos hallazgos sugieren que el efecto de los bloqueadores antiTNF alfa difiere entre patología articular e intestinal.
Marzo-Ortega H.  Ann Rheum Dis 2003,Oct 62 (10)-1020- 1.  176	Ensayo clinico ( no aleatorio) con grupo control  Calidad: pobre  IIa	Etanercept 25 mgr 2 veces /semana sc, durante 6 meses.  Otro grupo control con tratamiento convencional (AINES, sulfasalazina)	Grupo ETN: 10 ptes con EspA (7 ptes con EA).  Grupo control: 10 ptes con EspA (ninguno con EA)	Densidad mineral ósea evaluada por DEXA	Mejoria en los pacientes tratados con ETN de la densidad mineral ósea. No en el grupo placebo	Etanercept puede mejorar la densidad ósea disminuida en los pacientes con EA.
Zou J. Ann Rheum Dis 2003 Jun; 62 (6): 561-4.  153	Estudio relativo a los hallazgos de analítica  Calidad: alta  Ib	Muestras de 10 ptes tratados con Etanercept 25 mg sc 2 veces/semana y muestras de 10 ptes con placebo Duracion 12 semanas.	Muestras de 20 ptes con EA activa: 10 tratados con ETN y 10 con PLB.	Cambio en capacidad de secrecion de citoquinas en CD4+,CD8+ y macrófagos, estudiados in vitro con citometria de flujo.	A las 12 semanas, se observó en el grupo de ETN un aumento de células productoras de IFN gamma y TNF alfa. En el grupo placebo, no se observó tal aumento.	La neutralización del TNF alfa periférico no indujo la disminución de la regulación de la capacidad de células T para producir TNF alfa, más bien se produjo una sobreproducción, posiblemente debido a un mecanismo de contraregulación.

ESTUDIO	DISEÑO CALIDAD NIVEL DE EVIDENCIA	FARMACO DURACION	PARTICIPANTES	CRITERIOS DE RESPUESTA	RESULTADOS	CONCLUSIONES
Brandt J. Arthritis Rheum 2003 Jun , 48 (6): 1667-75.  152	<u>Fase 1ª:</u> Aleatorizado ,y controlado con placebo  EAC Calidad: alta  Ib <u>Fase 2ª:</u> observacional	<u>Fase 1ª:</u> Etanercept 25 mg sc 2 veces/semana.durante 6 semanas vs. Placebo. <u>Fase 2ª:</u> todos con Etanercept 25 mg sc 2 veces/semana. Todos los ptes reciben ETN durante 12 semanas, con un seguimiento de al menos 24 semanas.	30 ptes con EA activa , 14 inician ttº con ETN y 16 inician con PLB.	BASDAI >50	A las 6 semanas, el 57% ptes con ETN alcanzan un BASDAI >50 vs. 6% ptes con Placebo. Posteriormente, cuando cambian a ETN, se alcanza un BASDAI>50 en el 56% ptes. A las 6 semanas se muestran los resultados con ASAS20 Tras la interrupción del tratamiento con ETN, la recaída se produce a las 6,2 semanas. No se han observado efectos adversos graves, incluidos infecciones graves.	Etanercept ha demostrado eficacia a corto plazo (periodo 3 meses) en pacientes con EA activa.
Davis, 2003; Arthritis & Rheum 48,11, Nov 2003, 3220-3226.  146	Estudio multicéntrico,aleato rizado, doble ciego y controlado con placebo .  calidad alta EAC  Ib	Etanercept 25 mg 2 veces/sem sc vs. Placebo en pacientes con espondilitis anquilosante.	277 pacientes incluidos: 138 con etanercept y 139 con placebo. En Espondilitis anquilosante en actividad.	ASAS 20% ASAS 50,70 y r. parcial. BASFI ,NAD y NAT PCR y VSG EVA global del medico Movilidad CV.	A las 12 semanas, el porcentaje de pacientes en los que se obtuvo respuesta ( criterios ASAS20) fue muy superior en el grupo tratado con etanercept ( 59%) que frente a placebo (28%). Los acontecimientos adversos más frecuentes fueron Reacciones en el sitio de	Etanercept fue altamente efectivo y bien tolerado en el tratamiento de pacientes con EA activa.

ESTUDIO	DISEÑO CALIDAD NIVEL DE EVIDENCIA	FARMACO DURACION	PARTICIPANTES	CRITERIOS DE RESPUESTA	RESULTADOS	CONCLUSIONES
					inyección, heridas accidentales e ITRS.	
Wanders, 2004 A&R 2004 Feb 15,51 (1)-1-8.  142	Estudio predictivo de la respuesta clínica a Etanercept.  Se realiza con los datos de los pacientes del estudio nº 159 (Gorman).  Calidad: alta  Ib	Etanercept 25 mg 2 veces/sem sc vs. Placebo en pacientes con Espondillitis anquilosante, durante 4 meses.	40 ptes incluidos ( 20 ptes por cada grupo) con EA activa.  Se comparan instrumentos de medida.	El objetivo del estudio era investigar la respuesta y la capacidad discriminativa y la correlacion entre instrumentos de medición de respuesta: DC-ART ASAS.	A los 28 y 112 días de inicio de la terapia, se obtuvo con casi todas las medidas utilizadas una respuesta moderada o buena.	El conjunto de medidas incluido en el sistema DC- ART ASAS., salvo el test de Schóber, tuvieron buenas respuestas y buena capacidad discriminativa.
Davis J. Artritis Rheum 2004 Apr, 15: 51(2), 302-304  139	Estudio de extensión abierto  Extensión del anterior estudio nº 146 ( Davis) Calidad: pobre  IIb	Los pacientes que han finalizado el inicial estudio doble ciego, reciben durante 6 meses adicionales etanercept 25 mg 2 veces/sem sc, completando un periodo de 10 meses de tratamiento	38 ptes incluidos en la extensión del estudio inicial ( 4 meses) durante 6 meses adicionales.	Criterios ASAS	94% de los ptes del grupo ETN/ETN obtienen a los 10 meses respuesta ASAS20 y del grupo placebo/ETN la obtienen 84% a los 10 meses. Etanercept contiúo siendo en general bien tolerado.	Etanercept representó un importante avance en el tratamiento de la EA., siendo en general bien tolerado.

ESTUDIO	DISEÑO CALIDAD NIVEL DE EVIDENCIA	FARMACO DURACION	PARTICIPANTES	CRITERIOS DE RESPUESTA	RESULTADOS	CONCLUSIONES
Calin A. Ann Rheum Dis ,Sept 2004.  131	Doble ciego, randomizado, Grupo control- placebo multicentrico  EAC Calidad: alta  Ib	Etanercept 25 mg 2 veces/sem, durante 12 sem. vs. placebo	84 ptes con EA activa: 45 con ETN y 39 con PLB. Edad media 43,2 años y duración enfermedad 12,5 años	Criterios ASAS	Grupo tº con ETN obtuvo una significativa mayor proporción de ptes con respuesta según criterios (ASAS 20) a las 12 sem. frente al grupo placebo. 2 ptes con ETN abandonaron el tratamiento por causas no relacionadas con seguridad. El tratamiento fue en general bien tolerado, reportandose 1 infarto de miocardio , siendo el acontecimiento adverso más frecuente las RSI. (reacciones en el sitio de inyección)	Etanercept produjo rápida y sostenida reducción de los signos y síntomas de EA.
Brandt Rheumatology Epub Nov 2004  127	Estudio abierto, de extensión de un anterior EAC (nº 152, Brandt) Eficacia y seguridad a largo plazo  Calidad: pobre IIb	Etanercept 25 mg/ 2 veces en semana durante un periodo de 54 semanas. Los pacientes habian discontinuado el tratamiento con ETN durante varios meses hasta la re-introducción	26 pacientes con EA precedentes de un EAC anterior	BASDAI,BASFI, ASAS (en semana 54)	A la semana 54, el 58% de los pacientes alcanzan BASDAI50 por ITT. El 31% ptes alcanzan remision parcial según criterios ASAS. Permanecen en tratamiento a las 54 semanas el 88% de los pacientes.	Etanercept fue eficaz y seguro tras readministracion durante 1 año despues del cese de tratamiento.

ESTUDIO	DISEÑO CALIDAD NIVEL DE EVIDENCIA	FARMACO DURACION	PARTICIPANTES	CRITERIOS DE RESPUESTA	RESULTADOS	CONCLUSIONES
Inman Abstract n° 1620 ( 442) ACR 2004  177	Estudio abierto, de extensión de un anterior EAC n° 146, Davis).  Calidad: pobre Iib	Etanercept 25 mg/ 2 veces en semana durante un periodo igual o menor de 72 semanas.	200 pacientes procedentes de un EAC anterior con ETN vs. Placebo durante 24 semanas.	criterios ASAS (disponible en la semana 48*).	A las 48 semanas, los pacientes procedentes del grupo inicial con Placebo obtienen ASAS20 en 75% vs 76% del grupo inicial con ETN	Los pacientes tratados con ETN 25 mg/kg 2 veces por sem, mantienen la mejoría obtenida durante al menos 48 semanas, incluidos los los que fueron tratados inicialmente con placebo durante 24 sem iniciales.
<b>ADALIMUMAB</b>						
Haibel ACR 2004  Abstract 458.  163	estudio abierto Calidad: pobre  Iib	Adalimumab 40 mg monoterapia, sc/ 2 sem., durante 12 semanas, en ptes con EA activa.  Se prolongó posteriormente durante 40 semanas como tratamiento de mantenimiento.	14 pacientes (8 varones y 6 mujeres); edad media 40 años, duración enfermedad 10 años; 86% HLA-B27 positivo) con EA activa.		Tras 12 sem. 70% ptes alcanzan BASDAI 20, 50% ptes BASDAI 50, y 20% ptes BASDAI 70. El porcentaje de ptes que alcanzaron un BASDAI 50 no cambió de la semana 12 a la 20. Similares niveles de mejoría se observaron a la semana 20 con los criterios : ASAS20 in 79%, ASAS40 in 57%, and ASAS70 in 14.3% de los pacientes , respectivamente Adalimumab fue bien tolerado y no se produjeron infecciones graves durante el tratamiento.	En este análisis preliminar, Adalimumab mostró una significativa mejoría de los síntomas axiales en pacientes con EA activa.  Estos resultados son comparables a los comunicados con otros antiTNF alfa en EA.

Apso: Artritis psoriásica; AINEs: antiinflamatorios no esteroideos, AR: Artritis reumatoide, ASspiMRI: Ankylosing Spondylitis spinal magnetic resonante image, ACR: American College of Rheumatology, AAs: Acontecimientos adversos, ANAs: Anticuerpos antinucleares, BASDAI: Bath ankylosing spondylitis activity index, BASFI: Bath ankylosing spondylitis functional index, BASMI: Bath ankylosing spondylitis metrological index.,BASRI: Bath ankylosing spondylitis radiological index, CV: columna vertebral, CDAI: Crohn disease activity index, DFI: Dougados funcional index, Dexa: Dual energy X absorcion, EA: Espondilitis anquilosante, ETN: Etanercept, EspA.: Espondiloartropatia, EVA: Escala visual analógica, ECA: ensayo clínico aleatorizado, ECC: Ensayo clínico controlado; EII: enfermedad inflamatoria intestinal., Gd: Gadolinio, HLA: Complejo mayor de histocompatibilidad, HAQ: Health assesment questionnaire, ITRS: infecciones del tracto respiratorio superior, ITT: análisis por intención de tratar (intention-to-treat),IC: intervalo de confianza, ICAM: molécula de adhesión intercelular, LT: linfocito T, MTX: metotrexato, m.: meses, MMP: metaloproteinasas de la matriz, M\_CSF: factor estimulante de colonias de macrófagos, NAD: número de articulaciones dolorosas, NAT: número de articulaciones tumefactas. PLB: Placebo. PCR: Proteína C reactiva, PASI: Psoriatic activity surface index, PMN: Polimorfonucleares, QoL: calidad de vida, RSI: reacciones en sitio de inyección, RR: Riesgo relativo, RX: radiografías, RM: resonancia magnética, Sem: semana, SC: subcutánea (vía).SASS: índice espinal de Store, SF-36: Short form (cuestionario de calidad de vida).STIR: short tau inversion recovery, SSZ: sulfasalazina, Ttº: tratamiento. TNF: tumor necrosis factor (factor de necrosis tumoral).TGF: transforming growth factor. TBC: tuberculosis, T1: proyección de RM, TIMP: inhibidores de metaloproteinasas, Vs: versus; VSG: velocidad de sedimentación globular; VCAM: molécula de adhesión vascular celular, VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular.

## **6.2. Meta-análisis.**

### **6.2.1. Resultados del meta-análisis.**

Se eligieron para su inclusión todos los ensayos controlados aleatorizados (ECA) o ensayos clínicos controlados (ECC) que compararon alguna de las terapias antiTNF alfa consideradas ( infliximab, etanercept, adalimumab ) con placebo-control.

El meta-análisis se centró en la evaluación de los signos y síntomas axiales y al impacto que sobre ellos ejercen la medicación en estudio (antiTNF alfa) y los controles empleados, en este caso placebo.

Para poder contar con resultados homogéneos, se utilizaron como medidas de desenlace principal, los criterios de respuesta validados, que son BASDAI50 o criterios ASAS 20. Adicionalmente, se utilizaron medidas de desenlace secundarias, que básicamente consistieron en diferentes niveles ó categorías de respuesta con las anteriores medidas de desenlace.

Se utilizaron sólo los estudios de alta calidad y el control estaba constituido por el placebo.

Teniendo en cuenta que estas 2 medidas de desenlace pudieron utilizarse (una de las dos ó ambas) en las publicaciones escogidas, se realizó un meta-análisis por subgrupos ( Subgrupo con ASAS20 y subgrupo con BASDAI50), aunque se intentó también realizar un análisis combinado.

En la tabla 7 se presentan los estudios que fueron seleccionados y sus características. En total se reclutan para el meta-análisis a realizar con ASAS20 un total de 779 pacientes procedentes de los 6 estudios seleccionados y para realizar el meta-análisis con BASDAI50 se reclutan 378 pacientes procedentes de 3 estudios. En la tabla 8 se especifica la distribución de la procedencia de los pacientes.

Las intervenciones realizadas en los diferentes estudios consistieron básicamente en la administración a los pacientes pertenecientes al grupo de tratamiento, de un fármaco anti-TNF alfa, en este caso de infliximab ó etanercept, con diferentes pautas de tratamiento.

Los estudios mostraron una gran similitud en cuanto a las características poblacionales tanto demográficas como clínicas, según se muestran en la tabla 9.

**Tabla 7- Características de los estudios seleccionados en el meta-análisis**

ESTUDIO	PUBLICACION	MEDIDAS DE DESENLACE	Nº PTES TOTAL	Nº PTES ANTITNF	Nº PTES PLACEBO	DURACIÓN SEMANAS	ANTI-TNF	CONTROL
Braun 2002	Lancet 2002	Valora BASDAI50 y ASAS 20,	69	34	35	12	Infliximab 5 mgr/ kg i.v., 0,2 y 6 semanas.	Placebo iv 0,2 y 6 semanas
Gorman 2002	NEJM 2002	Valora mejoría criterios ASAS 20	40	20	20	16	Etanercept 25 mg 2 veces/semana sc	Placebo sc 2 veces/semana
Brandt 2003	Arthritis & Rheum 2003	Valora BASDAI50 y ASAS 20	30	14	16	6	Etanercept 25 mg 2 veces semana s.c.	Placebo sc 2 veces/semana
Davis 2003	Arthritis & Rheum 2003	Valora solo ASAS20.	277	138	139	24	Etanercept 25 mg 2 veces semana s.c.	Placebo sc 2 veces/semana
Calin 2004	Ann Rheum Dis 2004	Valora solo ASAS20 Valora tambien ptes BASDAI por debajo de 40- valor absoluto-	84	45	39	12	Etanercept 25 mg 2 veces semana s.c.	Placebo sc 2 veces/semana
van der Heijde 2004	Clin Exp Rheumatol 2004	ASAS 20	279	201	78	24	Infliximab 5 mg/ kg i.v., 0,2 y después cada 6 manas.	Placebo iv 0, 2 y 6 sem, después cada 6 semanas.

ASAS20: ankylosing spondylitis assesment study anti: TNF: tumor necrosis factor BASDAI50: Bath ankylosing spondylitis activity index i.v.: via intravenosa NEJM: New Wngland Journal of Medicine. s.c.: via subcutánea PTES: pacientes

**Tabla 8. Medidas de desenlace principal (resultado) de los estudios clínicos seleccionados para el meta-análisis de eficacia a corto plazo de terapias anti-TNF:**

Estudio	Nº pacientes	ASAS 20	BASDAI50
<i>Braun 2002</i>	69	X	X
<i>Gorman2002</i>	40	X	-
<i>Brandt 2003</i>	30	X	X
<i>Davis 2003</i>	277	X	-
<i>Calin 2004</i>	84	X	-
<i>Van der Heijde 2004</i>	279	X	X
<b>TOTALES</b>	<b>779</b>	<b>779</b>	<b>378</b>

ASAS20: ankylosing spondylitis assesment study ;TNF: tumor necrosis factor;BASDAI50: Bath ankylosing spondylitis activity index.

**Tabla 9. Descripción de los estudios seleccionados:**

Estudio	Nºtotal pts (tt /control)	Retiradas		Duración enfermedad (años)		Edad media (años)		Sexo varón n (%)		HLAB27 + n (%)	
		Ttº	Control	Ttº	Control	Ttº	Control	Ttº	Control	Ttº	Control
<i>Braun IFX</i> 2002	69 (34/35)	4	0	16,4	14,9	40,6	39,0	68%	63%	91%	88%
<i>Gorman ETN</i> 2002	40 (20/20)	1	2	15	12	38	39	65%	90%	95%	90%
<i>Brandt ETN</i> 2003	30 (14/16)	2	2	14,9	11,4	39,8	32	10/14 (71,4%)	12/16 (71,1%)	85,7 %	93,8%
<i>Davis ETN</i> 2003	277 (138/139)	12	19	10,1	10,5	41,9	42,1	105 (76%)	105 (76%)	108 (84%)	109 (84%)
<i>Calin ETN</i> 2004	84 (45/39)	2	0	15	9,7	45,3	40,7	80%	77%	-	-
<i>Van der Heijde IFX</i> 2004	279 (201/78)	4	2	7,7	13,2	40	41	78,1	87,7	86,5%	88,5%

ETN: etanercept; IFX: infliximab; Ttº: tratamiento; HLAB27: antígeno mayor de histocompatibilidad; n: número.

### 6.2.2. Descripción de los estudios seleccionados para meta-análisis

A continuación se expone una breve sinopsis de cada uno de los 6 estudios seleccionados para el meta-análisis:

Estudio 1 :Braun, Lancet 2002 (infiximab):
--

Este grupo alemán publicó un estudio a 12 semanas, placebo-control, multicéntrico en pacientes con EA, asignándose de forma aleatorizada 34 pacientes a recibir infiximab a 5 mg/kg en las 0,2 y 6 semanas y 35 pacientes a recibir placebo. El objetivo primario fue medir el número de pacientes que experimentaron una regresión de la actividad de la enfermedad (medida con el BASDAI) de al menos un 50%.

El 53 % de los pacientes del grupo en tratamiento con infiximab alcanzaron este objetivo a las 12 semanas comparado con el 9% del grupo placebo, confirmando así la eficacia de infiximab a corto plazo en el tratamiento de los pacientes con EA.

En este estudio, se observó también una significativa mejoría de la funcionalidad (BASFI) y de la metrología (BASMI).

Estudio 2: Gorman, New England Journal of Medicine 2002 (etanercept)
--

La eficacia y seguridad de etanercept en EA fue evaluada en este estudio doble ciego, en el que se incluyeron 40 pacientes con enfermedad activa, siendo asignados por aleatorización a recibir etanercept 25 mg/2 veces a la semana por vía subcutánea ó placebo, durante un periodo de 4 meses.

El objetivo primario del estudio fue un conjunto de mejorías (20% en 3 de 5 medidas: rigidez matinal, dolor lumbar, funcionalidad, valoración global de la actividad de la enfermedad por el paciente y articulaciones inflamadas).

El tratamiento con etanercept produjo una significativa y sostenida mejoría (respuesta al tratamiento en el 80% de los pacientes del grupo de etanercept comparado con el 30%

de los pacientes del grupo de etanercept,  $p= 0,004$ ). La respuesta al tratamiento fue rápida y no disminuyó a lo largo del tiempo.

De las medidas de movilidad, el único cambio registrado desde las medidas basales de forma significativa, fue la expansión del tórax, que mejoró en el grupo tratado con etanercept al final del estudio ( $p= 0,006$ ).

Estudio 3 Brandt Arthritis & Rheumatism 2003 (etanercept)
---

En este estudio fueron aleatorizados 30 pacientes a recibir etanercept ( $n=14$ ) a dosis de 25 mg 2 veces a la semana o placebo ( $n= 16$ ), durante 6 semanas. Tras esta fase inicial, todos los pacientes del grupo placebo fueron cambiados a etanercept por un periodo de tratamiento de 12 semanas. No se permitió recibir otros fármacos modificadores de la enfermedad.

El objetivo primario del estudio fue constatar una mejoría del BASDAI igual ó superior al 50%. Del grupo tratado con etanercept, un 57% de los pacientes alcanzaron una regresión de la actividad de la enfermedad a la 6ª semana frente a un 6% de los pacientes del grupo placebo ( $p= 0,004$ ). Tras cambiar los pacientes del grupo placebo a ser tratados con etanercept, se produjo una mejoría en el 56% de los pacientes.

De forma similar, otras variables como dolor, funcionalidad, movilidad (BASMI), calidad de vida (todas con  $p < 0,05$ ) y la media de los niveles de PCR ( $p= 0,001$ ), mejoraron de forma significativa con etanercept, pero no con placebo, a la semana 6.

La mejoría del grupo tratado con etanercept fue también ostensible cuando se aplicaron los criterios de respuesta ASAS20 y se compararon con los del grupo placebo (78,6% vs. 25%).

Las recaídas de la enfermedad se produjeron en  $6,2 \pm 3,0$  semanas después de cesar el tratamiento con etanercept, indicando que probablemente etanercept debe ser administrado de forma continuada en la mayoría de los pacientes con EA para alcanzar una inhibición permanente del proceso inflamatorio.

Estudio 4 :Davis, Arthritis &Reumatism, 2003 (etanercept):

Estudio multicéntrico, aleatorizado con grupo control-placebo realizado en pacientes con espondilitis activa moderada ó severa. Fueron incluidos 277 pacientes asignados de forma aleatoria a recibir etanercept 25 mg (n= 138) ó placebo (n=139) dos veces en semana durante 24 semanas.

El objetivo primario fue evaluar los porcentajes de pacientes que alcanzaron un 20% de los criterios de respuesta ASAS (ASAS 20) a las 12 y 24 semanas. Criterios de respuesta ASAS superiores fueron también evaluados.

El brazo en tratamiento con etanercept obtuvo criterios de respuesta ASAS 20 en el 59% de los pacientes en la semana 12 y del 57% en la semana 24, comparados con 28% y 22% respectivamente en el grupo placebo ( $p < 0,0001$ ). Todos los componentes individuales de los criterios ASAS (valoración global, dolor, funcionalidad, inflamación), niveles de reactantes de la fase aguda y medidas de movilidad espinal (expansión torácica, test de Schöber modificado, distancia occipucio-pared) mejoraron también de forma significativa.

Estudio 5 Calin Annals Rheumatic Disease 2004 (etanercept)

Fueron incluidos en este estudio 84 pacientes con EA activa siendo asignados por aleatorización a recibir etanercept ( n=45) dosis de 25mg,2 veces en semana durante 12 semanas ó placebo (n= 39).El objetivo del estudio fue una mejoría de al menos 20% de los criterios ASAS (ASAS20).De forma significativa, más pacientes con etanercept alcanzan un grado de respuesta ASAS20 que en el grupo de pacientes con placebo, ya desde la semana 2 y que se mantuvo en la semana 12 (60% vs. 23,1% respectivamente). Igualmente se observó como más pacientes con etanercept alcanzaron criterios de respuesta ASAS50 durante todo el seguimiento. También un mayor número de pacientes con etanercept alcanzaron ASAS70 que con placebo en las semanas 2,4 y 8. Adicionalmente, un mayor número de pacientes con etanercept alcanzaron una mayor mejoría en BASDAI, PCR, VSG y pruebas de movilidad espinal. La tolerancia fue en general aceptable, los acontecimientos adversos más destacables fueron las reacciones en lugar de la inyección.

Estudio 6: Van der Heijde D., Clin. Exp. Rheumatology 2004 (infliximab):

El objetivo de este estudio multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo, fue evaluar la eficacia y seguridad de infliximab en pacientes con EA.

Los pacientes se asignaron aleatoriamente para recibir infusiones de placebo o de 5 mg/kg de infliximab en las semanas 0, 2, 6, 12 y 18. La eficacia se evaluó utilizando los criterios del grupo de trabajo internacional de evaluación en EA (ASAS), el índice de actividad de la enfermedad de la EA de Bath (BASDAI), el dolor nocturno, la evaluación global del paciente, el índice funcional de la EA de Bath (BASFI), el índice de metrología de la EA de Bath (BASMI), la expansión torácica, el índice de entesis de Mander, el índice de inflamación articular total, el nivel de proteína C reactiva y el cuestionario abreviado 36 (SF-36) sobre el estado de salud. El criterio de valoración primario en este estudio era la proporción de pacientes con una mejoría del 20% en la respuesta según los criterios del grupo de trabajo ASAS (respondedores ASAS20) en la semana 24.

De los 357 pacientes evaluados, 201 se asignaron para recibir 5 mg/kg de infliximab y 78 para recibir placebo. Después de 24 semanas, el 61,2% de los pacientes del grupo de infliximab eran respondedores ASAS20, en comparación con el 19,2% de los pacientes del grupo del placebo ( $P < 0,001$ ). Los beneficios clínicos se observaron en pacientes que recibían infliximab a las 2 semanas y se mantuvieron durante el período de estudio de 24 semanas. Los pacientes que recibían infliximab también mostraron mejorías significativas en los índices BASDAI, BASFI, BASMI, expansión torácica, y puntuación resumen del componente físico del SF-36. Se registraron acontecimientos adversos en el 82,2% de los pacientes que recibían infliximab y en el 72,0% de los pacientes que recibían placebo; no obstante, la mayoría de los acontecimientos adversos en ambos grupos de tratamiento fueron de intensidad leve o moderada.

Los autores concluyeron que infliximab fue bien tolerado y eficaz en un gran grupo de pacientes con EA durante el período de estudio de 24 semanas.

### **6.2.3. Calidad metodológica de los estudios seleccionados para el meta-análisis.**

En el estudio de Braun 2000 se describió el método de asignación al azar y el método de doble cegamiento.

En el estudio de Gorman 2002 se describió el método de asignación al azar y el método de doble cegamiento.

Davis 2003 describe el método de asignación al azar y el método de doble cegamiento.

En el estudio de Brandt 2003 se describió el método de asignación al azar y el método de doble cegamiento.

Calin 2004 se describe el método de asignación al azar y el método de doble cegamiento.

En el estudio de van der Heijde 2004 describió el método de asignación al azar y el método de doble cegamiento.

Los estudios recibieron una calificación de A por el ocultamiento de la asignación y porque la asignación de los sujetos fue cegada.

#### 6.2.4. Resumen de los resultados del meta-análisis.

Seis ensayos (Braun, van der Heijde, Brandt, Gorman, Davis y Calin), que representaron un total de  $452 + 327 = 779$  pacientes, cumplieron con los criterios de inclusión. En los 6 estudios seleccionados para el meta análisis, se siguieron a los participantes durante periodos de tiempo comprendidos entre 6 a 24 semanas, comparando el tratamiento anti-TNF alfa frente a placebo. Los datos de los estudios fueron agrupados para obtener los resultados a corto plazo (comprende el periodo entre 6 y 24 semanas) de las tasas de respuesta con los criterios ASAS (ASAS 20,50 y 70) y con la mejoría del BASDAI50.

Los datos de los 6 estudios se agruparon para obtener las tasas de retiradas y los resultados de toxicidad al final de cada estudio. Todos los resultados se han informado según el modelo de efectos fijos, a menos que existiera heterogeneidad significativa, en cuyo caso se usó un modelo de efectos aleatorios. Los resultados de eficacia se informaron como riesgos relativos con IC del 95 % para los resultados dicotómicos. En los estudios incluyeron pacientes con EA de larga evolución (7,7 a 16,4 años), con una edad media entre 32-45,3 años. La mayoría de los pacientes eran varones (63-90%) con HLAB27 positivo (84-95%).

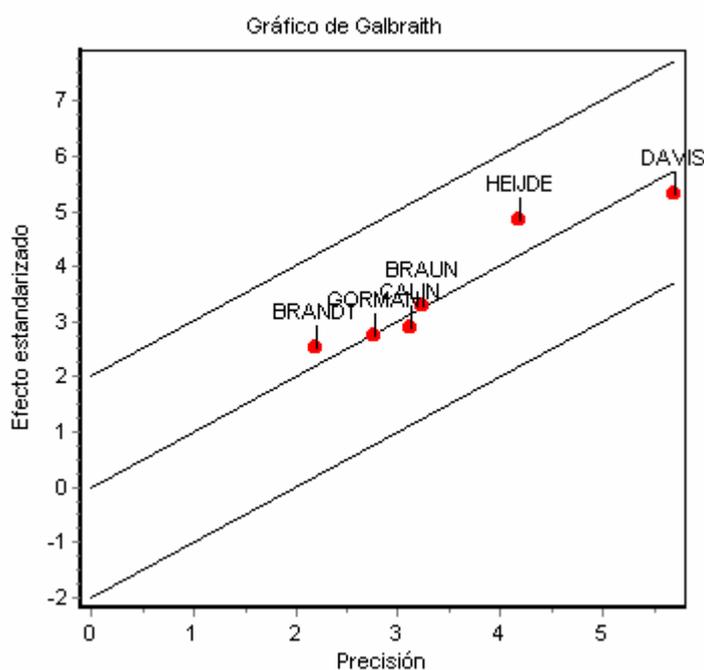
Los resultados no variaron significativamente entre las diferentes combinaciones de estudios, por lo que se pensó que era apropiado combinar los datos de diferentes tiempos de evaluación (se presentan en la tabla de comparaciones bajo el título "a corto plazo") con las dos medidas de desenlace (ASAS y BASDAI) por separado .

Los estudios compararon la eficacia de la terapia anti-TNF alfa (infliximab ó etanercept) con placebo. Dos estudios compararon infliximab con placebo y cuatro estudios compararon etanercept con placebo. Los diferentes regímenes de fármacos podrían afectar los resultados y la factibilidad del agrupamiento de los datos. Se analizaron los ensayos individualmente y combinados, para evaluar el efecto del régimen de fármacos, y no se encontró una diferencia significativa.

### 6.2.4.1. EFICACIA A CORTO PLAZO SEGÚN EL CRITERIO ASAS20.

Se utilizaron los seis estudios para realizar el meta-análisis. El tiempo hasta la valoración de la respuesta según el criterio ASAS20 fue distinto en cada estudio, siendo de 6 semanas para el estudio de Brandt, 12 semanas para los estudios de Braun y Calin, para el de Gorman se recogió la respuesta en la semana 16 y en la semana 24 en los estudios de Davis y Heijde.

La prueba de Dersimonian y Laird's indicó que no había evidencia estadística de heterogeneidad ( $Q= 0.766$ ;  $gl=5$ ;  $P=0.979$ ), lo que se confirmó con el gráfico de Galbraith (Figura 2).



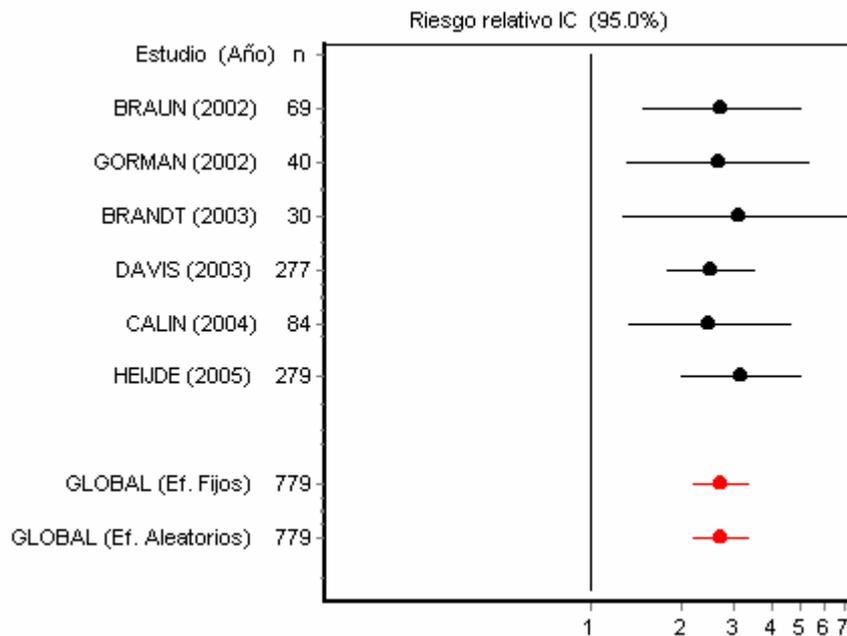
**Figura 2.** Gráfico de Galbraith con el criterio ASAS20

Debido a la ausencia de heterogeneidad significativa entre los estudios, los resultados se combinaron para la estimación global del RR mediante el modelo de efectos fijos, en la tabla 10 se expresa dicho valor junto con los RR individuales de cada estudio y sus respectivos IC95%, indicándose también el peso con el que contribuye cada estudio al meta-análisis. La representación gráfica viene dada en la figura 3.

**TABLA 11. RESULTADOS INDIVIDUALES Y COMBINADOS CON ASAS20**

ESTUDIO	AÑO	Nº PACIENTES	RR (IC95%)	PESO (%)
BRAUN	2002	69	2.75 (1.50 a 5.02)	12.69
GORMAN	2002	40	2.67 (1.32 a 5.39)	9.31
BRANDT	2003	30	3.14 (1.29 a 7.67)	5.81
DAVIS	2003	277	2.53 (1.80 a 3.57)	39.26
CALIN	2004	84	2.50 (1.34 a 4.68)	11.83
HEIJDE	2005	279	3.18 (1.99 a 5.08)	21.10
<b>Estimación global</b>		<b>779</b>	<b>2.73 (2.20 a 3.38)</b>	

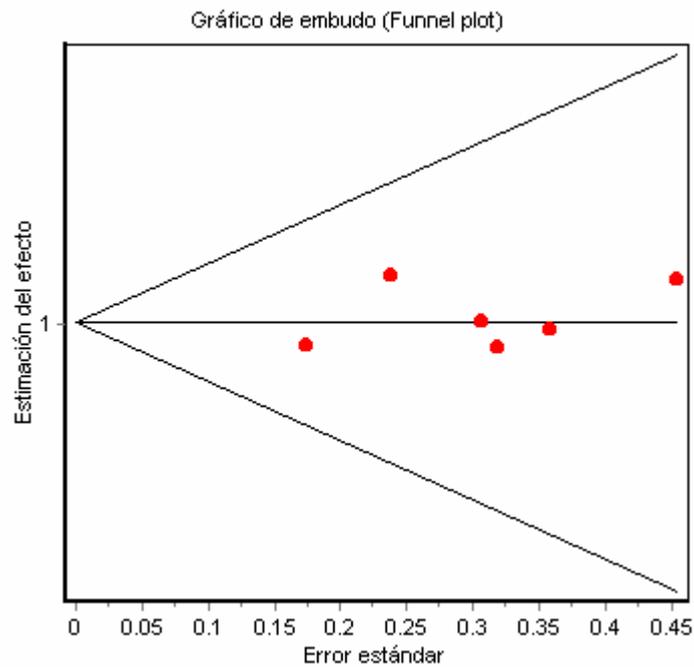
ASAS: ankylosing spondylitis assesment study;IC: intervalo de confianza;Nº: número;RR: riesgo relativo.



**Figura 3.** Gráfico (*forest plot*) con el criterio ASAS20

La estimación global del riesgo relativo (RR= 2.73; IC95%= 2.20 a 3.38) indicó un efecto significativo del tratamiento con fármacos anti-TNF alfa. El 61.5% de los pacientes con tratamiento alcanzaron una respuesta ASAS20 frente al 22.6% de los pacientes del grupo control; con un aumento absoluto del beneficio (AAB) del tratamiento del 38.9% y un NNT de 3 pacientes (IC95%= 2 a 4 pacientes).

La prueba de Begg ( $z= 0.376$ ;  $P=0.707$ ) y el gráfico de embudo correspondiente a esta prueba (figura 4) indican que no hay evidencia estadística de sesgo de publicación.



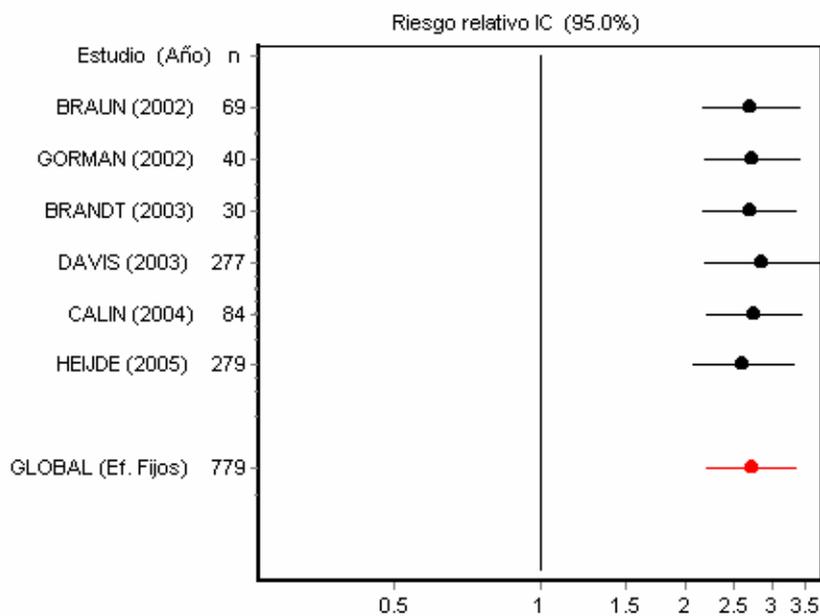
**Figura 4.** Gráfico de embudo con el criterio ASAS20

El análisis de sensibilidad (tabla 12 y figura 5) pone de manifiesto la robustez del meta-análisis, cuando se elimina cualquiera de los estudios incluidos no cambia la dirección ni la significación del efecto global.

**TABLA 12. ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD CON EL CRITERIO ASAS20**

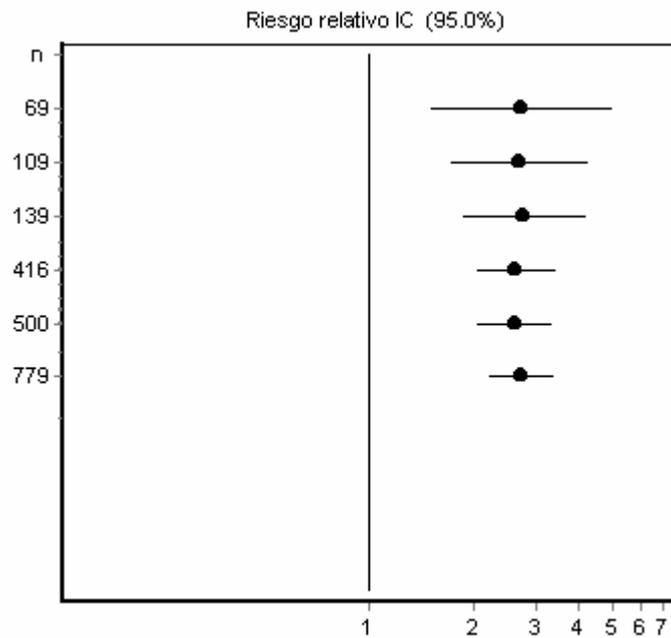
ESTUDIO OMITIDO	AÑO	Nº PACIENTES	RR (IC95%)	CAMBIO RELATIVO (%)
BRAUN	2002	710	2.73 (2.17 a 3.43)	-0.09
GORMAN	2002	739	2.74 (2.18 a 3.43)	0.24
BRANDT	2003	749	2.71 (2.17 a 3.38)	-0.87
DAVIS	2003	502	2.86 (2.17 a 3.77)	4.90
CALIN	2004	695	2.76 (2.20 a 3.47)	1.16
HEIJDE	2005	500	2.62 (2.06 a 3.34)	-4.03
<b>GLOBAL</b>		<b>779</b>	<b>2.73 (2.20 a 3.38)</b>	

ASAS: ankylosing spondylitis assesment study;IC: intervalo de confianza;Nº: número;RR: riesgo relativo.



**Figura 5.** Gráfico de influencia con el criterio ASAS20

El gráfico del meta-análisis acumulado por año de publicación (figura 6) indica que a partir del estudio de Davis (2003), los dos siguientes trabajos de Calin (2004) y Heijde (2005) no aportan información adicional al meta-análisis.

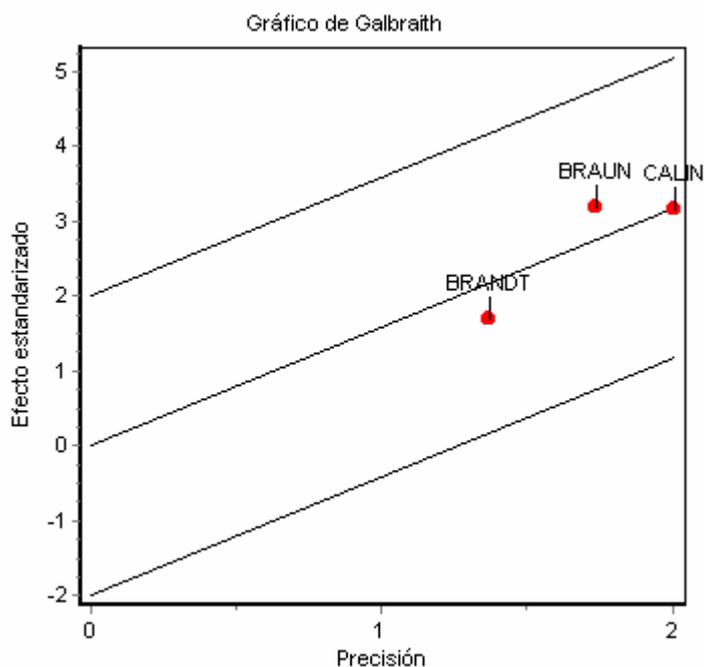


**Figura 6.** Meta-análisis acumulado con el criterio ASAS20

#### 6.2.4.2. EFICACIA A CORTO PLAZO SEGÚN EL CRITERIO ASAS50

Se utilizaron tres estudios para realizar el meta-análisis. El tiempo hasta la valoración de la respuesta según el criterio ASAS50 fue de 6 semanas para el estudio de Brandt y 12 semanas para los estudios de Braun y Calin.

La prueba de Dersimonian y Laird's indicó que no había evidencia estadística de heterogeneidad ( $Q= 0.404$ ;  $gl=2$ ;  $P=0.817$ ), lo que se confirmó con el gráfico de Galbraith (Figura 7).



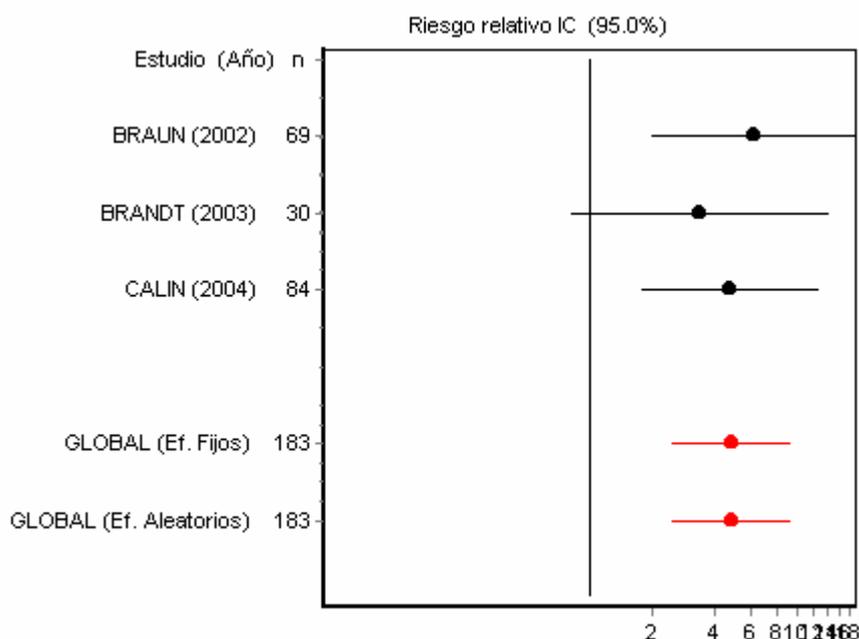
**Figura 7.** Gráfico de Galbraith con el criterio ASAS50

Debido a la ausencia de heterogeneidad significativa entre los estudios, los resultados se combinaron para la estimación global del RR mediante el modelo de efectos fijos, en la tabla 13 se expresa dicho valor junto con los RR individuales de cada estudio y sus respectivos IC95%, indicándose también el peso con el que contribuye cada estudio al meta-análisis. La representación gráfica viene dada en la figura 8.

**TABLA 13. RESULTADOS INDIVIDUALES Y COMBINADOS CON ASAS50**

ESTUDIO	AÑO	Nº PACIENTES	RR (IC95%)	PESO (%)
BRAUN	2002	69	6.18 (2.00 a 19.07)	33.81
BRANDT	2003	30	3.43 (0.82 a 14.33)	21.00
CALIN	2004	84	4.77 (1.80 a 12.64)	45.19
<b>Estimación global</b>		<b>183</b>	<b>4.86 (2.52 a 9.35)</b>	

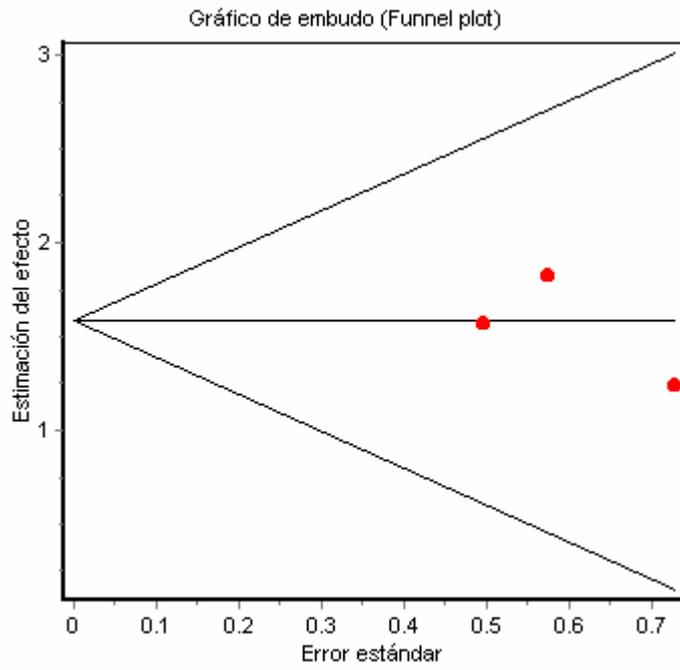
ASAS: ankylosing spondylitis assesment study;IC: intervalo de confianza;Nº: número;RR: riesgo relativo.



**Figura 8.** Gráfico (*forest plot*) con el criterio ASAS50

La estimación global del riesgo relativo (RR= 4.86; IC95%= 2.52 a 9.35) indicó un efecto significativo del tratamiento con fármacos anti-TNF alfa. El 49.46% de los pacientes con tratamiento alcanzaron una respuesta ASAS50 frente al 10.0% de los pacientes del grupo control; con un aumento absoluto del beneficio del tratamiento del 39.46% y un NNT de 3 pacientes (IC95%= 2 a 7 pacientes).

La prueba de Begg ( $z= 0.0$ ;  $P=0.5$ ) y el gráfico de embudo correspondiente a esta prueba (figura 9) indican que no hay evidencia estadística de sesgo de publicación.



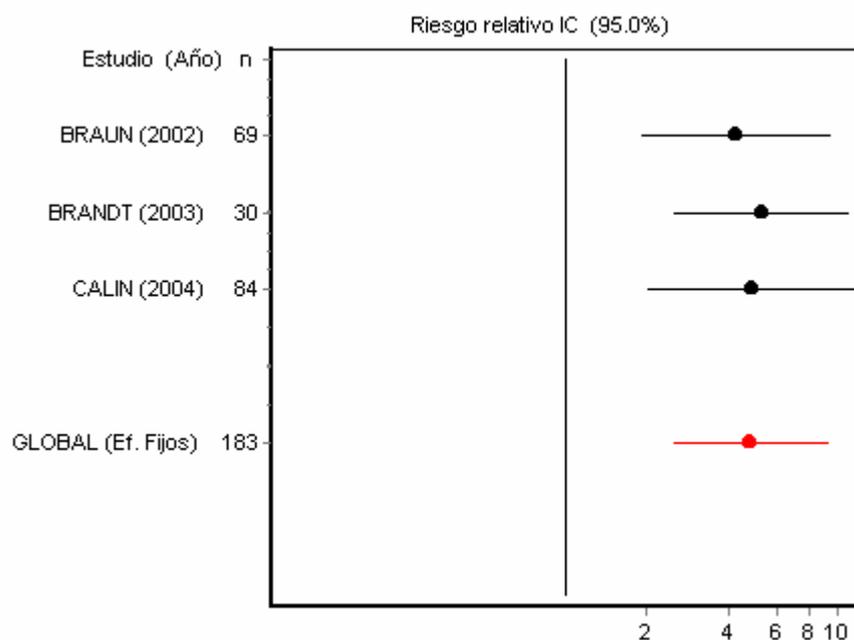
**Figura 9.** Gráfico de embudo con el criterio ASAS50

El análisis de sensibilidad (tabla 14 y figura 10) pone de manifiesto la robustez del meta-análisis, cuando se elimina cualquiera de los estudios incluidos no cambia la dirección ni la significación del efecto global.

**TABLA 14. ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD CON EL CRITERIO ASAS50**

ESTUDIO OMITIDO	AÑO	Nº PACIENTES	RR (IC95%)	CAMBIO RELATIVO (%)
BRAUN	2002	114	4.29 (1.92 a 9.61)	-11.57
BRANDT	2003	153	5.33 (2.55 a 11.14)	9.69
CALIN	2004	99	4.93 (2.03 a 11.95)	1.53
<b>GLOBAL</b>		<b>183</b>	<b>4.86 (2.52 a 9.35)</b>	

ASAS: ankylosing spondylitis assesment study;IC: intervalo de confianza;Nº: número;RR: riesgo relativo.

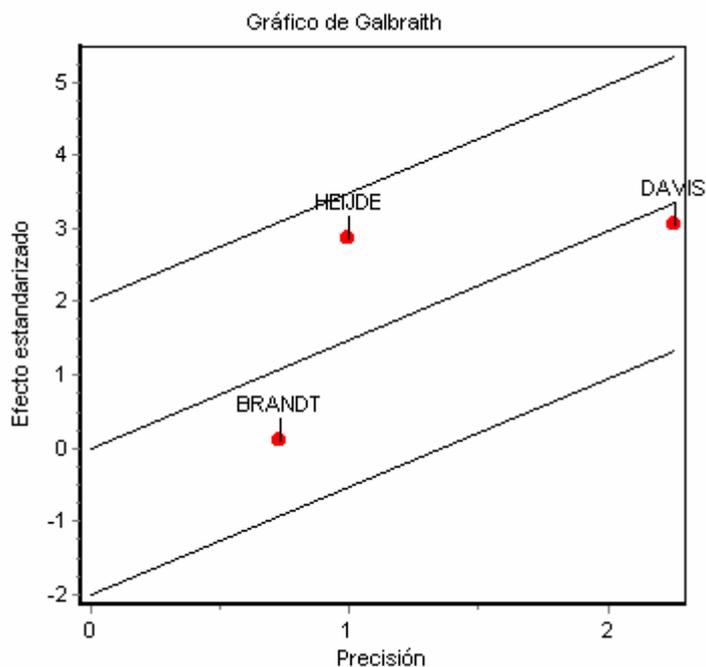


**Figura 10.** Gráfico de influencia con el criterio ASAS50

### 6.2.4.3. EFICACIA A CORTO PLAZO SEGÚN EL CRITERIO ASAS DE REMISIÓN PARCIAL

Se utilizaron tres estudios para realizar el meta-análisis. El tiempo hasta la valoración de la respuesta según el criterio ASAS de remisión parcial fue de 6 semanas para el estudio de Brandt y 24 semanas para los estudios de Davis y Heijde.

La prueba de Dersimonian y Laird's indicó que no había evidencia estadística de heterogeneidad ( $Q= 2.953$ ;  $gl=2$ ;  $P=0.228$ ), lo que se confirmó con el gráfico de Galbraith (Figura 11).



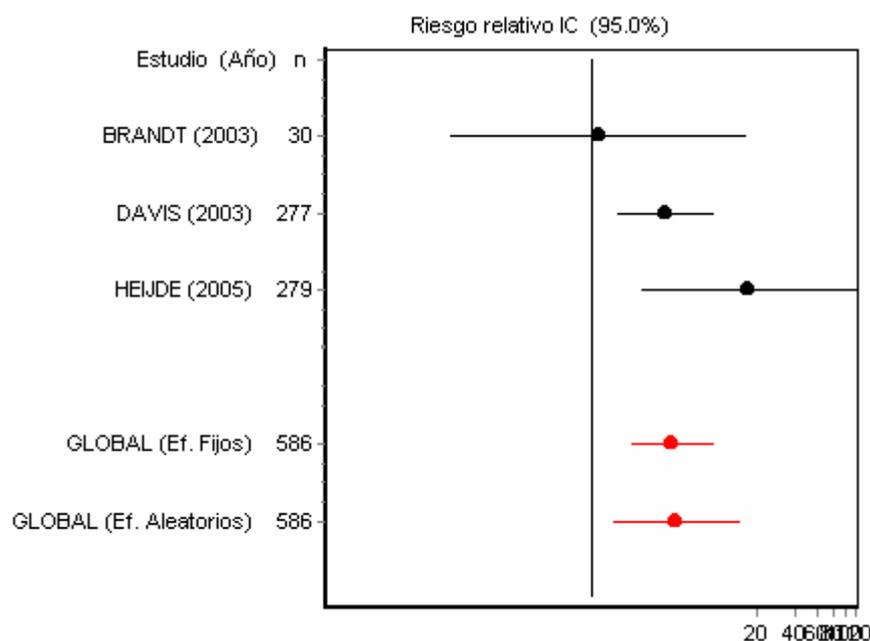
**Figura 11.** Gráfico de Galbraith con el criterio ASAS de remisión parcial

Debido a la ausencia de heterogeneidad significativa entre los estudios, los resultados se combinaron para la estimación global del RR mediante el modelo de efectos fijos, en la tabla 15 se expresa dicho valor junto con los RR individuales de cada estudio y sus respectivos IC95%, indicándose también el peso con el que contribuye cada estudio al meta-análisis. La representación gráfica viene dada en la figura 12.

**TABLA 13. RESULTADOS INDIVIDUALES Y COMBINADOS CON EL CRITERIO ASAS DE REMISIÓN PARCIAL**

ESTUDIO	AÑO	Nº PACIENTES	RR (IC95%)	PESO (%)
BRANDT	2003	30	1.14 (0.08 a 16.63)	8.07
DAVIS	2003	277	3.86 (1.62 a 9.19)	76.94
HEIJDE	2005	279	17.46 (2.45 a 124.51)	14.99
<b>Estimación global</b>		<b>586</b>	<b>4.39 (2.05 a 9.39)</b>	

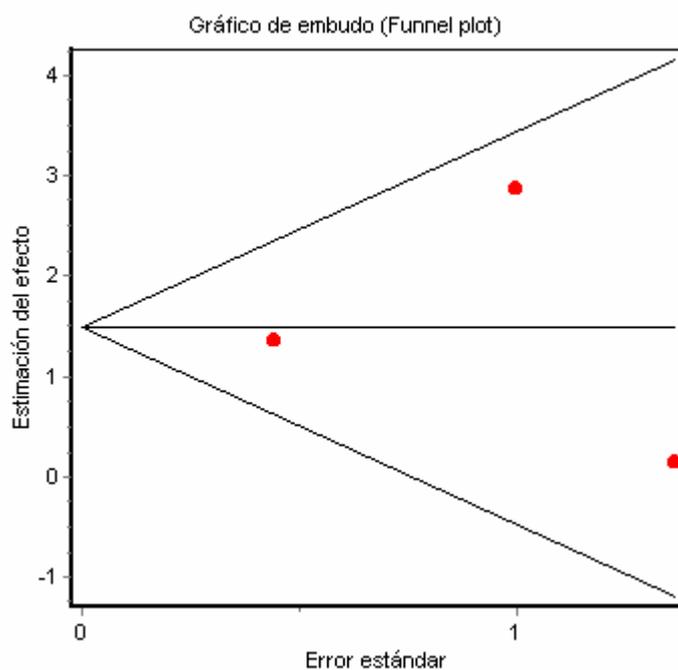
ASAS: ankylosing spondylitis assesment study;IC: intervalo de confianza;Nº: número;RR: riesgo relativo.



**Figura 12.** Gráfico (*forest plot*) con el criterio de remisión parcial

La estimación global del riesgo relativo (RR= 4.39; IC95%= 2.05 a 9.39) indicó un efecto significativo del tratamiento con fármacos anti-TNF alfa. El 19.26% de los pacientes con tratamiento alcanzaron una respuesta ASAS de remisión parcial frente al 3% de los pacientes del grupo control; con un aumento absoluto del beneficio del tratamiento del 16.26% y un NNT de 7 pacientes (IC95%= 6,8-8,8).

La prueba de Begg ( $z= 0.0$ ;  $P=0.5$ ) y el gráfico de embudo correspondiente a esta prueba (figura 13) indican que no hay evidencia estadística de sesgo de publicación.



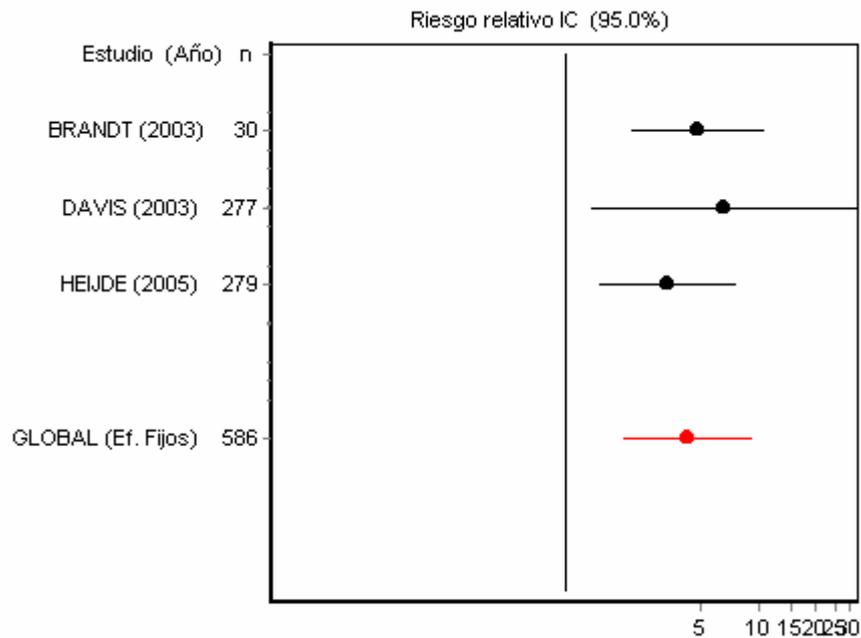
**Figura 13.** Gráfico de embudo con el criterio ASAS de remisión parcial

El análisis de sensibilidad (tabla 6 y figura 14) pone de manifiesto la robustez del meta-análisis, cuando se elimina cualquiera de los estudios incluidos no cambia la dirección ni la significación del efecto global.

**TABLA 16. ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD CON EL CRITERIO ASAS DE REMISIÓN PARCIAL**

ESTUDIO OMITIDO	AÑO	Nº PACIENTES	RR (IC95%)	CAMBIO RELATIVO (%)
BRANDT	2003	556	4.94 (2.23 a 10.92)	12.53
DAVIS	2003	309	6.73 (1.38 a 32.78)	53.27
HEIJDE	2005	307	3.44 (1.51 a 7.85)	-21.62
<b>GLOBAL</b>		<b>586</b>	<b>4.39 (2.05 a 9.39)</b>	

ASAS: ankylosing spondylitis assesment study;IC: intervalo de confianza;Nº: número;RR: riesgo relativo.

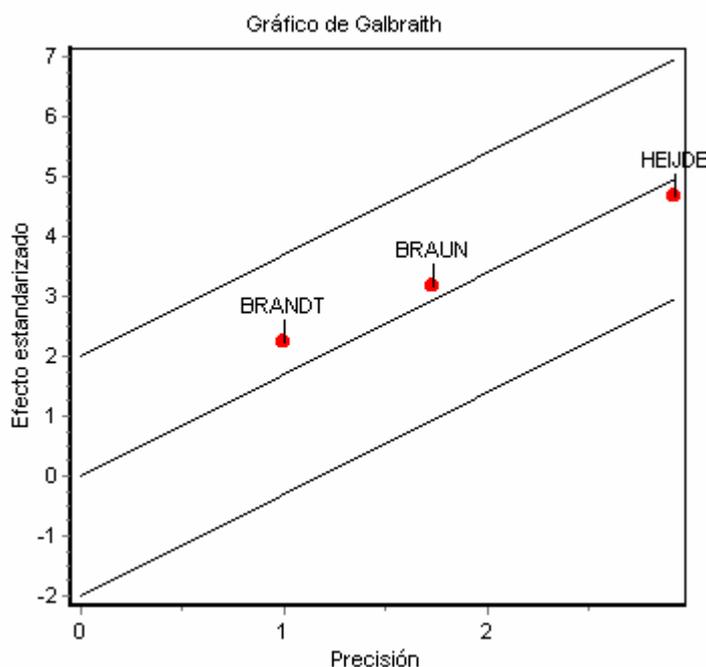


**Figura 14.** Gráfico de influencia con el criterio ASAS de remisión parcial

#### 6.2.4.4. EFICACIA A CORTO PLAZO SEGÚN EL CRITERIO BASDAI50

Se utilizaron tres estudios para realizar el meta-análisis. El tiempo hasta la valoración de la respuesta según el criterio BASDAI50 fue distinto en cada estudio, siendo de 6 semanas para el estudio de Brandt, 12 semanas para el de Braun y 24 para el de Heijde.

La prueba de Dersimonian y Laird's indicó que no había evidencia estadística de heterogeneidad ( $Q= 0.414$ ;  $gl=2$ ;  $P=0.813$ ), lo que se confirmó con el gráfico de Galbraith (Figura 15).



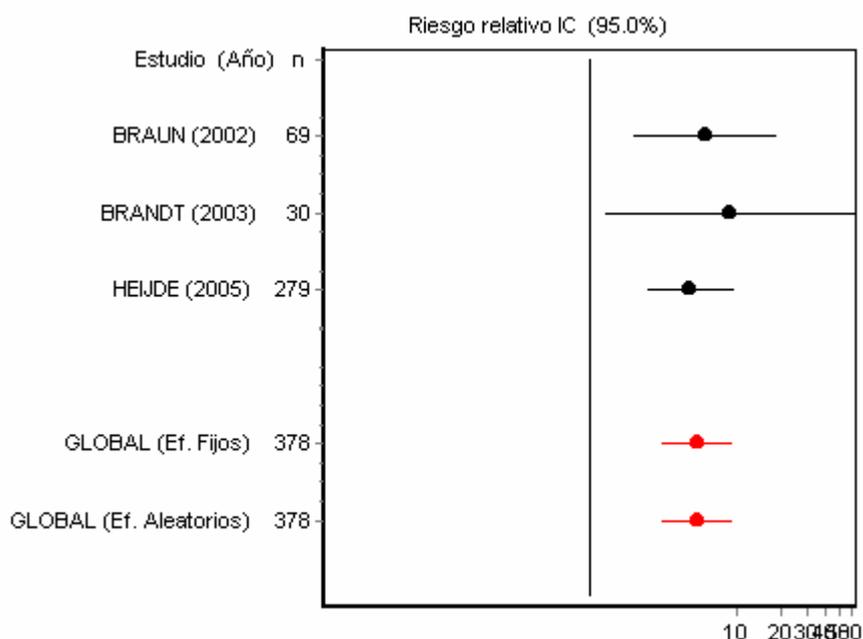
**Figura 15.** Gráfico de Galbraith con el criterio BASDAI50

Debido a la ausencia de heterogeneidad significativa entre los estudios, los resultados se combinaron para la estimación global del RR mediante el modelo de efectos fijos, en la tabla 17 se expresa dicho valor junto con los RR individuales de cada estudio y sus respectivos IC95%, indicándose también el peso con el que contribuye cada estudio al meta-análisis. La representación gráfica viene dada en la figura 16.

**TABLA 17. RESULTADOS INDIVIDUALES Y COMBINADOS SEGÚN BASDAI50**

ESTUDIO	AÑO	Nº PACIENTES	RR (IC95%)	PESO (%)
BRAUN	2002	69	6.18 (2.00 a 19.07)	24.04
BRANDT	2003	30	9.14 (1.30 a 64.34)	8.03
HEIJDE	2005	279	4.90 (2.51 a 9.58)	67.93
<b>Estimación global</b>		<b>378</b>	<b>5.45 (3.13 a 9.47)</b>	

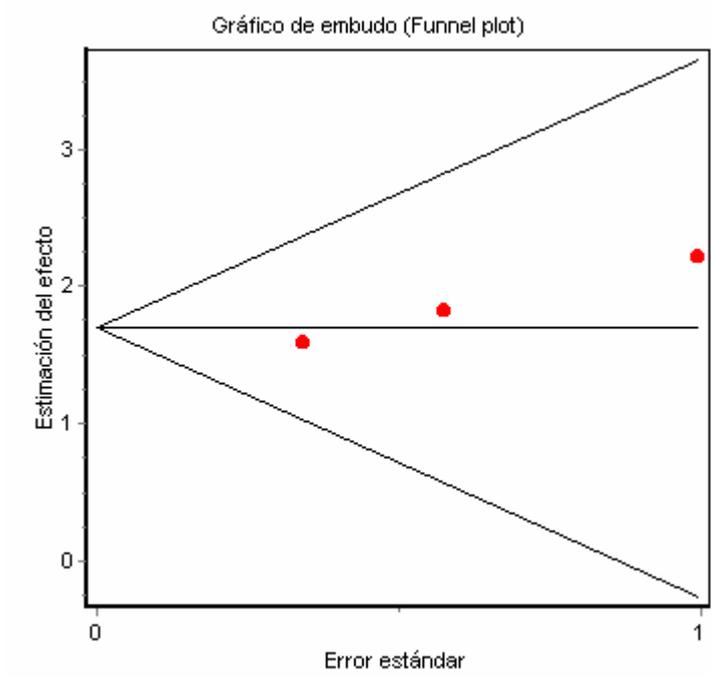
ASAS: ankylosing spondylitis assesment study;IC: intervalo de confianza;Nº: número;RR: riesgo relativo.



**Figura 16.** Gráfico (*forest plot*) con el criterio BASDAI50

La estimación global del riesgo relativo (RR= 5.45; IC95%= 3.13 a 9.47) indicó un efecto significativo del tratamiento con fármacos anti-TNF alfa. El 51% de los pacientes con tratamiento alcanzaron una respuesta BASDAI50 frente al 9.3% de los pacientes del grupo control; con un aumento absoluto del beneficio del tratamiento del 41.7% y un NNT de 3 pacientes (IC95%= 2 a 4 pacientes).

La prueba de Begg ( $z= 1.044$ ;  $P=0.2963$ ) y el gráfico de embudo correspondiente a esta prueba (figura 17) indican que no hay evidencia estadística de sesgo de publicación.



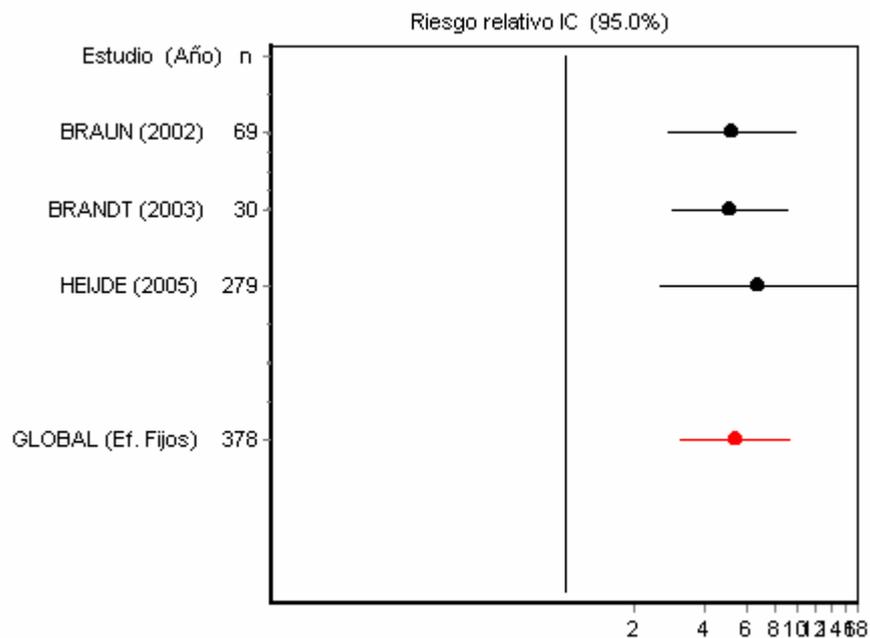
**Figura 17.** Gráfico de embudo con el criterio BASDAI50

El análisis de sensibilidad (tabla 18 y figura 18) pone de manifiesto la robustez del meta-análisis, cuando se elimina cualquiera de los estudios incluidos no cambia la dirección ni la significación del efecto global.

**TABLA 18. ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD CON EL CRITERIO BASDAI50**

ESTUDIO OMITIDO	AÑO	Nº PACIENTES	RR (IC95%)	CAMBIO RELATIVO (%)
BRAUN	2002	309	5.23 (2.78 a 9.87)	-3.91
BRANDT	2003	348	5.21 (2.92 a 9.26)	-4.42
HEIJDE	2005	99	6.81 (2.57 a 18.09)	25.12
<b>GLOBAL</b>		<b>378</b>	<b>5.45 (3.13 a 9.47)</b>	

ASAS: ankylosing spondylitis assesment study;IC: intervalo de confianza;Nº: número;RR: riesgo relativo.



**Figura 18.** Gráfico de influencia con el criterio BASDAI50

# DISCUSIÓN

## **7. Discusión.**

### **7.1. Discusión sobre valoración de la eficacia.**

#### **7.1. 1. Manifestaciones axiales.**

La mayoría de los estudios seleccionados para la revisión sistemática incluyeron pacientes con EA severas en fase activa. Incluían pacientes con formas mixtas, esto es con patología axial y periférica; aunque también se incluyeron algunos artículos con formas puras, los más frecuentes fueron las formas con predominio de síntomas axiales. Los niveles de evidencia para los fármacos antiTNF alfa en el tratamiento de la EA que se determinaron fueron:

Infliximab.....Ib.....Evidencia procede de estudio/s aleatorizados con control.
Etanercept.....Ib... Evidencia procede de estudio/s aleatorizados con control.
Adalimumab.....IIb... Evidencia procede de estudios casos-contróles.

En los estudios publicados con infliximab, la dosis de 5 mg/kg peso fue la más utilizada, aunque también se incluyeron algunos con 3 mg/kg. Con etanercept, la dosis más utilizada fue la de 25 mg, 2 veces a la semana. Con adalimumab, aunque con poca experiencia publicada, podemos decir que la dosis utilizada fue de 40 mg cada 2 semanas.

La pauta de administración con mayor frecuencia referenciada para infliximab consistía en una fase de inducción con infusiones intravenosas en las semanas 0,2 y 6, que posteriormente, en ocasiones se continuaba con infusiones en periodos que oscilan entre las 6 y 8 semanas hasta la finalización de los diferentes estudios.

Con etanercept las pautas de administración fueron fijas consistiendo en 2 inyecciones subcutáneas cada semana de forma invariable hasta la finalización de los periodos de tratamiento.

En la mayoría de los artículos, las terapias anti TNF alfa ( infliximab ó etanercept) fueron utilizadas en monoterapia, sin combinarse a FAMEs, diferenciándose así de la experiencia que se ha publicado con los mismos fármacos en AR, donde es frecuente encontrar la asociación a estos fármacos, especialmente con metotrexate. Esta tendencia podría explicarse porque este fármaco, no ha demostrado eficacia en las EA con formas axiales predominantes. No obstante, en algunos trabajos, se asociaron terapias antiTNF con metotrexato y otros FAMEs, sin influencia al parecer en aumentar la eficacia. Los criterios de respuesta más utilizados en los estudios, fueron los encaminados a evaluar la actividad de la enfermedad y otros parámetros, como función física, dolor, movilidad y rigidez de columna, evaluación global del enfermo, artritis periférica, reactantes de la fase aguda, etc. contando para ello con instrumentos de medida específicos . De estos instrumentos, el que con mayor frecuencia se utilizó en los estudios publicados fué el BASDAI. Los demás instrumentos de medida se utilizaron en los estudios como criterios de evaluación secundarios. Los estudios mejor diseñados, incorporaron las medidas de desenlace (resultado) validadas y aceptadas por los grupos de consenso (ASAS20 y BASDAI50); por consiguiente fue uno de los criterios de selección exigido a los estudios seleccionados para nuestro meta-análisis.

En prácticamente todos los estudios, la respuesta obtenida con los antiTNF alfa al finalizar el periodo de tratamiento fue significativamente superior a la situación basal de los distintos estudios. En aquellos estudios en los que además se dispuso de la posibilidad de comparar resultados frente a grupo control, la respuesta obtenida fue de mayor calidad en los pacientes tratados con terapias anti-TNF como comentaremos posteriormente en la discusión del meta-análisis.

La mayoría de los estudios, mostraron sus resultados a corto plazo, en un periodo no superior a los primeros 6 meses (o su equivalencia aproximada de 24 semanas) de iniciado el tratamiento con anti-TNF alfa. Fueron pocos los estudios que aportaron resultados a más largo plazo, siendo en su mayoría la extensión de los estudios con resultados a corto plazo, y ninguno de ellos contempló un grupo control-placebo. No se localizarón estudios con resultados aleatorizados con grupo control de eficacia a largo plazo con terapias anti-TNF alfa, sino series de duración más prolongada (hasta 3 años ) de tratamiento ininterrumpido con antiTNF alfa. En este sentido los datos disponibles proceden de los estudios del grupo alemán ( 181) con tasas de respuestas a los 3 años

con criterios ASAS20 en 46 % de los pacientes y con BASDAI50 en 44% de los pacientes; indicando por tanto que la eficacia de los antiTNF alfa se prolongaría a lo largo del tiempo, tanto si se valora con los criterios ASAS20 o con BASDAI50, al menos durante los primeros 3 años de tratamiento con terapias antiTNF alfa. Al suspender los tratamientos se produjeron recaídas, en la mayoría de los pacientes, por lo que el tratamiento debe ser prolongado.

### **7.1.2. Afectación periférica:**

La eficacia se ha observado y evaluado principalmente en pacientes con síntomas axiales, aunque también se ha observado en pacientes con patología articular periférica. En este sentido, se observó que los fármacos antiTNF alfa reducían el número de articulaciones inflamadas en los pacientes, así como el número de pacientes afectados. Otros aspectos de la enfermedad como por ejemplo la entesitis, se valoró en algunos estudios comparando la eficacia de los fármacos antiTNF alfa frente a los controles, aunque al emplearse para ello diferentes métodos de evaluación, hicieron difícil una visión de conjunto de los resultados de los distintos estudios. No obstante, en la mayoría de los pacientes en tratamiento con antiTNF alfa, se observó una clara disminución de la extensión y gravedad de las lesiones de entesitis.

### **7.2. Discusión sobre eficacia en manifestaciones extra-articulares**

En algunos estudios, se describió también la respuesta obtenida en la patología extra-articular de la espondilitis anquilosante, como síntomas derivados de la enfermedad inflamatoria intestinal, dermatológicos (psoriasis) y oculares (uveítis). Es quizás en este tipo de manifestaciones extra-articulares donde se han observado mayores diferencias entre los distintos antiTNF alfa, posiblemente debido a que sus mecanismos de acción fueron parecidos pero no idénticos.

La uveítis, especialmente la uveítis anterior aguda, se asocia con relativa frecuencia a la espondilitis anquilosante. Se observó que las terapias antiTNF alfa podían tener

capacidad tanto preventiva ( de los rebrotes de la enfermedad) como controladora de síntomas propios de la uveítis.

Algunos estudios han estimado que la incidencia de uveítis anterior en pacientes con EA en tratamiento con terapias antiTNF alfa puede reducirse.

En los pacientes con EA con manifestaciones inflamatorias intestinales, se ha observado en algunos casos una disminución de la actividad de la enfermedad intestinal.

### **7.2.3. Diagnóstico por Imagen.**

Por otra parte, los hallazgos realizados con las técnicas de exploración complementaria procedentes de los artículos publicados, confirmaron los resultados clínicos obtenidos con el tratamiento antiTNF alfa en la espondilitis anquilosante. Merecen especial mención los resultados que se obtuvieron con las técnicas de RM (Resonancia magnética), en parte debido a que sus rápidos resultados permiten mostrar diferencias a corto plazo, no ocurriendo así con la Radiología ,que necesita para ello periodos de tiempo más prolongados.

#### **7.2.3.1. RM (Resonancia magnética ):**

En algunos estudios se ha constatado la eficacia de los fármacos antiTNF alfa mediante técnicas de imagen principalmente encaminadas a evaluar las lesiones inflamatorias localizadas sobre todo en articulaciones sacroilíacas y columna vertebral, con diferentes técnicas de RM interpretándose los resultados con diferentes métodos de puntuación.

#### **7.2.3.2. Ecografía:**

La ecografía se ha revelado como un método útil para la evaluación y seguimiento de las lesiones de entesitis en espondilitis anquilosante, aunque fueron pocos los estudios publicados con resultados de tratamiento con anti-TNF alfa. Los hallazgos realizados consisten en una progresiva recuperación de la eco-estructura y la desaparición de la vascularidad perióstica del tendón de Aquiles, así como la disminución del fluido en la bursa retrocalcaneal.

#### 7.2.3.3. Densitometría:

Otros autores han evaluado la evolución durante el tratamiento de los cambios en la densidad mineral ósea, que conlleva la osteoporosis asociada a la EA. El método que más se utilizó fue la DEXA (Dual-energy-Xray-absortion) observándose que a los 6 meses produce un aumento de la densidad ósea en columna, cadera y trocánter .

Paralelamente se produce un aumento de los niveles séricos de osteocalcina (marcador de formación ósea); sin cambios paralelos en los marcadores de reabsorción ósea.

#### 7.2.4. Inmunohistoquímica.

Algunos estudios analizaron los cambios que se producen en la inmunohistoquímica de la sinovial en pacientes con EA y otras EspA durante el tratamiento con anti-TNF alfa.

Los principales hallazgos encontrados con las distintas técnicas empleadas han sido:

- Rápido y sostenido aumento de citoquinas Th1 (interferón gamma e IL2).
- Reducción de las células T productoras de IL-10.
- No se ha observado efecto sobre producción de IL-4
- Reducción de secreción por linfocitos T de interferon gamma y TNF alfa.
- No se redujo producción de citoquinas por monocitos.
- Reducción del nº de macrófagos y PMN.
- Descenso en la expresión de VCAM-1
- Tendencia a la reducción de linfocitos CD4+
- Descenso de la hipervascularidad
- Tendencia a la reducción de hiperplasia sinovial
- Aumento de células B en la sinovial.
- Descenso paralelo de los niveles séricos de VEGF, ICAM-1 y E-Selectina
- Rápido y significativo descenso de MMPs y TPMPs en sinovial tras tratamiento anti-TNF alfa.

### 7.3. Discusión sobre el meta análisis:

#### 7.3.1. Problemas encontrados para realizar el meta-análisis.

Los principales inconvenientes encontrados en la realización del meta-análisis fueron :

1- Diversidad de las medidas de desenlace: La determinación de ASAS20 y BASDAI50, fueron finalmente las medidas de desenlace escogidas para la evaluación de la eficacia de los antiTNF alfa en espondilitis anquilosante. Según diferentes consensos, serian las medidas más idóneas para evaluar la respuesta obtenida con fármacos dentro de ensayos clínicos y práctica clínica.

2- Tiempo de evaluación de las medidas de desenlace : en los 6 estudios que finalmente fueron seleccionados por la utilización de al menos una de las 2 medidas de desenlace establecidas (ASAS 20 y /o BASDAI50), éstas eran evaluadas en diferentes periodos de tiempo en las publicaciones disponibles, que se resumen en la tabla 19.

**Tabla 19. Tiempo de evaluación en estudios del metaanálisis EA -antiTNF alfa.**

ESTUDIO	TIEMPO DE EVALUACION MEDIDA DE DESENLACE
<i>Braun 2002</i>	12 semanas
<i>Gorman 2002</i>	4 meses
<i>Brandt 2003</i>	6 semanas
<i>Davis 2003</i>	24 semanas
<i>Calin 2004</i>	12 semanas.
<i>van der Heijde 2004</i>	24 semanas

Para obviar el posible problema de sesgo que la discordancia en el tiempo del periodo de evaluación pudiera producir, se intentó unificar los resultados sobre las medidas de desenlace en el periodo de tiempo comprendido entre las 6 y 24 semanas, que se consideró "a corto plazo". Así pues, los resultados del meta-análisis se realizaron con las medidas de desenlace de los diferentes estudios a corto plazo (6-24 semanas) del inicio de tratamiento.

3- Fármacos concomitantes al tratamiento en estudio: En alguno de los estudios seleccionados para el meta análisis, se permitió el empleo de fármacos concomitantes al fármaco en estudio (anti-TNF alfa). Sin embargo en otros estudios no se permitió su uso. Por tanto, se pensó que ello podría producir un cierto sesgo en los resultados, aunque dentro de cada estudio al permitirse también en el grupo placebo no se produciría sesgo. Los fármacos concomitantes permitidos en algunos estudios, podían normalmente ser de tres tipos: AINEs, Glucocorticoides y FAMEs. Su distribución se resume en la tabla 20.

**Tabla 20 : Medicación concomitante permitida durante los estudios:**

<i>Fármacos concomitantes</i>	<i>AINEs</i>	<i>CORTI- COIDES</i>	<i>FAMEs</i>			
			<i>MTX</i>	<i>SSZ</i>	<i>CLQ</i>	<i>ORO</i>
<i>Braun 2002 IFX</i>	Si	No	No	No	No	No
<i>Gorman 2002 ETN</i>	Si	Si	Si	Si	No	Si
<i>Brant 2003 ETN</i>	Si	No	No	No	No	No
<i>Davis 2003 ETN</i>	Si	Si	Si	Si	Si	No
<i>Calin 2004 ETN</i>	Si	Si	Si	Si	Si	No
<i>van der Heijde 2004 IFX</i>	Si	No	No	No	No	No

IFX: infliximab; ETN: etanercept, AINEs: antiinflamatorios no esteroideos, FAMEs: fármacos antireumáticos modificadores de la enfermedad; MTX: metotrexato, SSZ: sulfasalazina; CLQ: cloroquina; ORO: sales de oro.

En el uso de los AINEs como fármacos concomitantes no se producirían problemas de sesgo puesto que su uso era permitido en todos los estudios seleccionados para meta análisis.

Sin embargo, no ocurre lo mismo con corticoides y FAMEs, puesto que en algunos estudios (los 3 de 4 realizados con etanercept) se permite el uso concomitante tanto de corticoides como de FAMEs (de uno o varios: metotrexato, sulfasalazina, cloroquina y sales de oro) tanto en el grupo de tratamiento (etanercept) como en el grupo control con placebo.

4- Diferentes fármacos antiTNF alfa: infliximab y etanercept, aunque pertenecen al mismo grupo terapéutico por su capacidad para inhibir la acción del TNF alfa, tienen dos mecanismos diferentes: el primero de ellos (infliximab) es un anticuerpo monoclonal que se une al TNF-alfa tanto en forma soluble como adherido a la membrana de células T teniendo capacidad para inducir la lisis de estas células. La vía de administración es intravenosa.

Etanercept es una proteína de fusión constituida por un receptor soluble tipo II humano obtenido por recombinación genética, unido a la fracción constante de una IgG humana, que le confiere estabilidad y mayor vida media. Es capaz de bloquear la acción de TNF-alfa y linfoxina al unirse a ellos y evitar su acción sobre los receptores celulares. Se administra por vía subcutánea .

### **7.3.2. Discusión del meta-análisis:**

En el meta-análisis realizado para evaluar la eficacia a corto plazo (entre 6 y 24 semanas), fueron seleccionados 6 estudios que cumplían los criterios de selección establecidos por su alta calidad metodológica.

Fueron reclutados un total de 779 pacientes (452 en el grupo de tratamiento con terapias anti-TNF alfa y 327 en el grupo placebo-control).

### ASAS 20:

Al evaluar la respuesta con los criterios ASAS 20 se obtuvo una respuesta del 61,52 % de los pacientes (278 ptes de un total de 452 tratados con terapias antiTNF alfa). Con los pacientes del grupo control placebo, la respuesta obtenida con los mismos criterios ASAS 20 fue del 22,63 % de los pacientes (74 de un total de 327 ).

Así pues, el Riesgo Relativo para obtención de respuesta con criterios ASAS 20 para las terapias anti-TNF alfa es 2,73 veces superior que con el grupo placebo-control (RR = 2,73, 95% CI 2,20 a 3,38).

El número de pacientes necesario para tratar (NNT) refleja el esfuerzo necesario para obtener un resultado favorable con una intervención. En este caso la NNT fue de 3 (IC 95% 4 a 2). Es decir, serían necesarios tratar a 3 pacientes con terapias anti-TNF para obtener una respuesta con criterios ASAS20 en 1 paciente. Comparada esta NNT de las terapias antiTNF alfa en EA con la obtenida por estos mismos fármacos en artritis reumatoide (AR) utilizando como medida de desenlace principal los criterios ACR20 a los 6 meses es de 2-3. Obviamente al ser enfermedades distintas, tiempos de evaluación distintos y criterios de evaluación distintos, no se puede realizar una equivalencia matemática entre las NNT, pero al menos nos indicaría que las terapias antiTNF alfa alcanzarían en el tratamiento de la EA un nivel de eficacia, al menos similar al obtenida en AR.

El aumento absoluto del beneficio (AAB) de las terapias anti TNF alfa en EA que se calculó fue del 39% con los criterios ASAS20 y el aumento relativo del beneficio (ARB) fue del 177%.

### BASDAI50:

Para realizar el meta análisis utilizando como medida de desenlace principal la obtención de una mejoría evaluada con BASDAI50, solo fueron seleccionados 3

estudios que cumplieran los criterios de selección establecidos por su alta calidad metodológica.

Fueron reclutados un total de 378 pacientes (249 en el grupo de tratamiento con terapias anti-TNF alfa y 129 en el grupo placebo-control).

Al evaluar la respuesta con BASDAI50, se obtuvo respuesta en el 51% de los pacientes (127 ptes de un total de 249 ptes tratados con terapias antiTNF alfa). Con los pacientes del grupo control placebo, la respuesta obtenida con BASDAI50 fue del 9,30% de los pacientes (12 ptes de un total de 129 ptes).

Así pues, el Riesgo Relativo para obtención de respuesta con criterios BASDAI50 para las terapias anti-TNF alfa fue 5,45 veces superior al que se obtuvo con el grupo placebo-control (RR = 5,45, 95% CI 3,13 a 9,47).

El número de pacientes necesario para tratar (NNT) para obtener un resultado favorable con las terapias antiTNF alfa en EA, en el caso del BASDAI50 fué de 3 (IC 95% 2 a 6). Es decir, serían necesarios tratar a 3 pacientes con anti-TNF para obtener una respuesta con BASDAI50 en 1 paciente. Comparada esta NNT de los terapias antiTNF alfa en EA con la NNT obtenida por estos mismos fármacos en EA con los criterios ASAS 20, como vimos anteriormente también igual a 3, nos indicaría que las terapias antiTNF alfa tendrían un nivel de eficacia similar en la misma entidad clínica (EA) cuando se compararon los resultados evaluados con distintos criterios de remisión o respuesta.

El aumento absoluto de beneficio (AAB) de las terapias anti TNF alfa en espondilitis anquilosante, siendo el beneficio alcanzar un BASDAI50, sería del 42%. El aumento relativo del beneficio (ARB) de las terapias antiTNF alfa en EA sería del 466 %. En la tabla 21 se sintetiza la magnitud del efecto a corto plazo del tratamiento con antiTNF.

**Tabla 21: NNT,AAB y ARB de los fármacos antiTNF alfa con ASAS20 y BASDAI50.**

	ASAS20	BASDAI50
NNT número necesario a tratar	3 (IC 95% 4 a 2).	3 (IC 95% 6 a 2).
AAB aumento absoluto del beneficio	39%	42%
ARB aumento relativo del beneficio	177%	466%

ASAS: ankylosing spondylitis assesment study;IC: intervalo de confianza;Nº: número;RR: riesgo relativo; AAB aumento absoluto del beneficio;ARB: aumento relativo del beneficio; NNT: número necesario a tratar; IC: intervalo de confianza

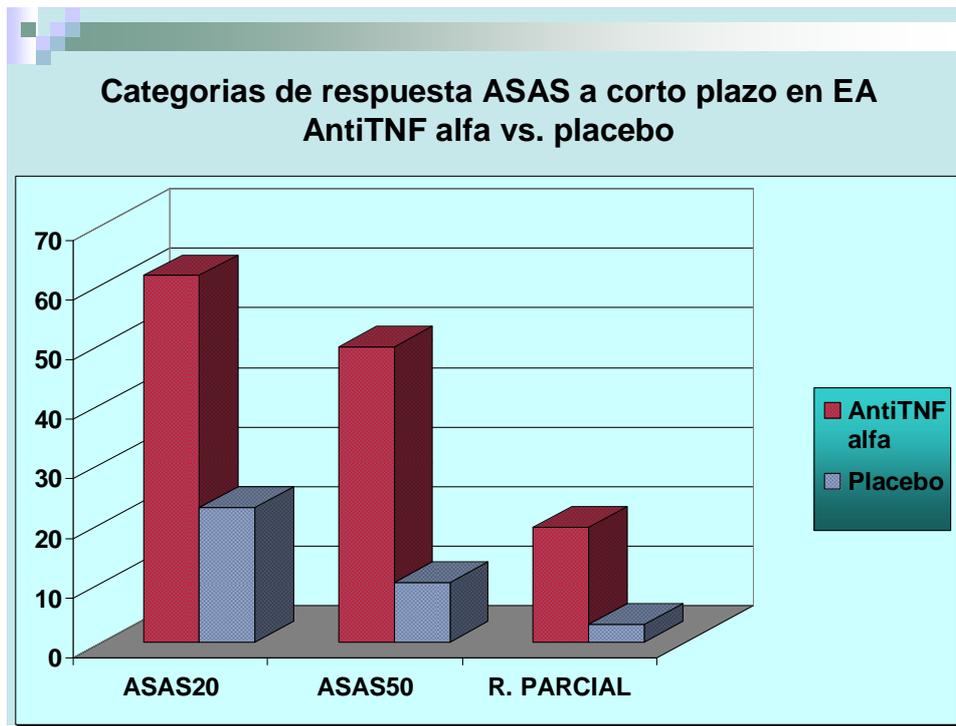
Como resumen de la discusión del meta-análisis:

En nuestro meta-análisis determinamos que la eficacia del tratamiento con terapias anti-TNF alfa de las EA a corto plazo, alcanzaría un nivel de evidencia del Ia, con un grado de recomendación A.

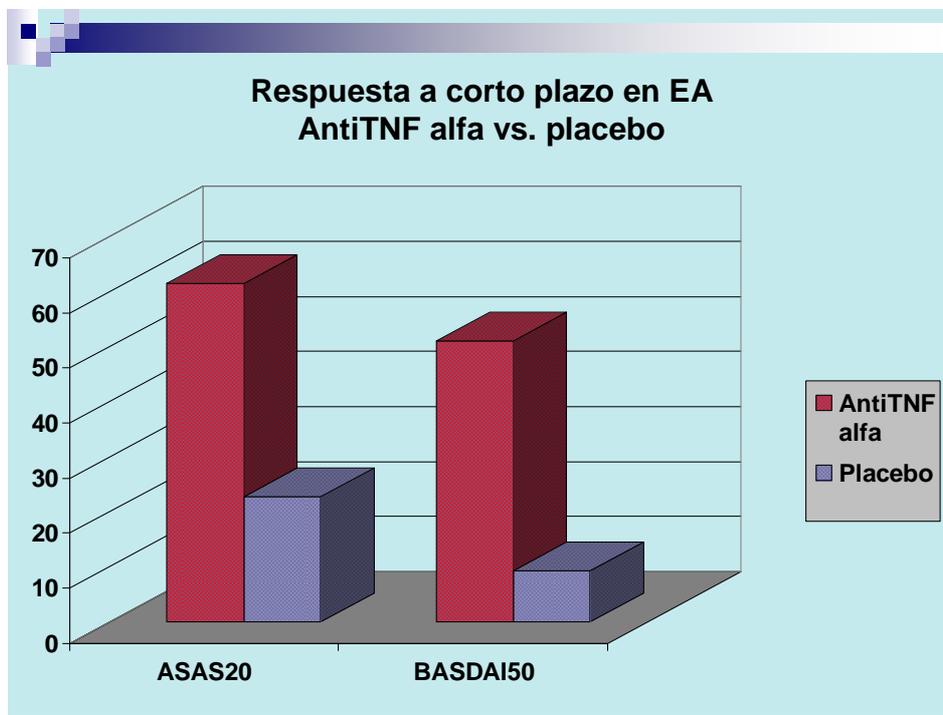
La terapia con fármacos Anti-TNF alfa mejora los resultados clínicos evaluados con criterios ASAS 20 y/o BASDAI50 a corto plazo (periodo entre 6-24semanas) de tratamiento de la espondilitis anquilosante, comparada con placebo.

La magnitud del efecto del tratamiento con terapias anti-TNF alfa de las EA a corto plazo es considerable, tanto si se evalúa la mejoría clínica con criterios ASAS20 ó BASDAI50.

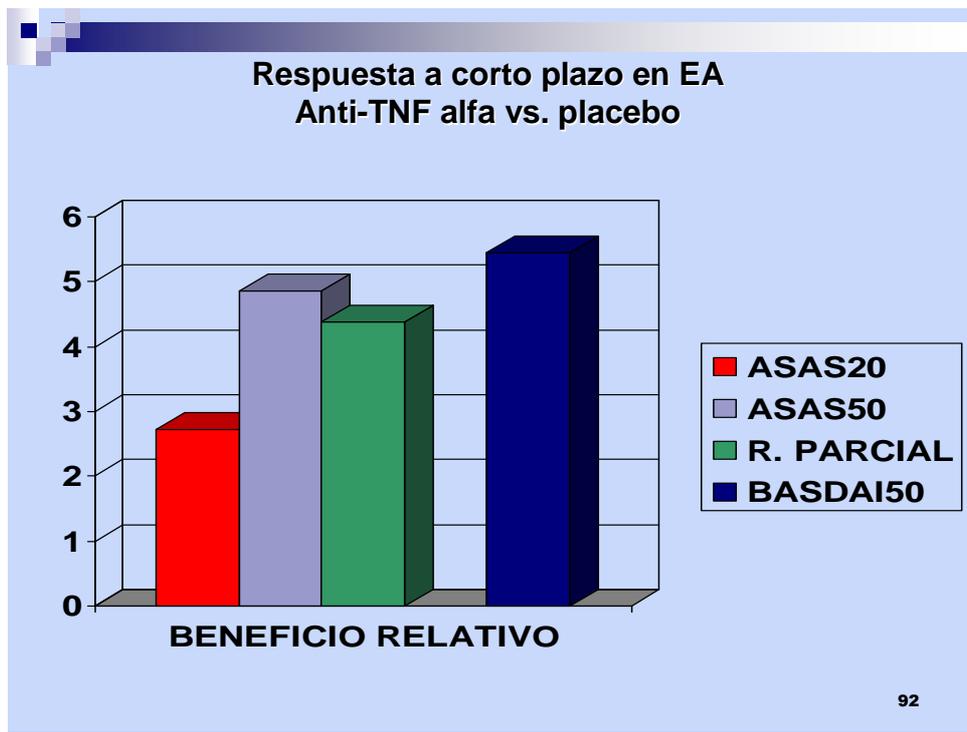
En las figuras 19,20,21y 22 se representan las categorías de respuesta con criterios ASAS y BASDAI50, el beneficio relativo y el NNT obtenido a corto plazo en EA con las terapias antiTNF alfa vs. placebo.



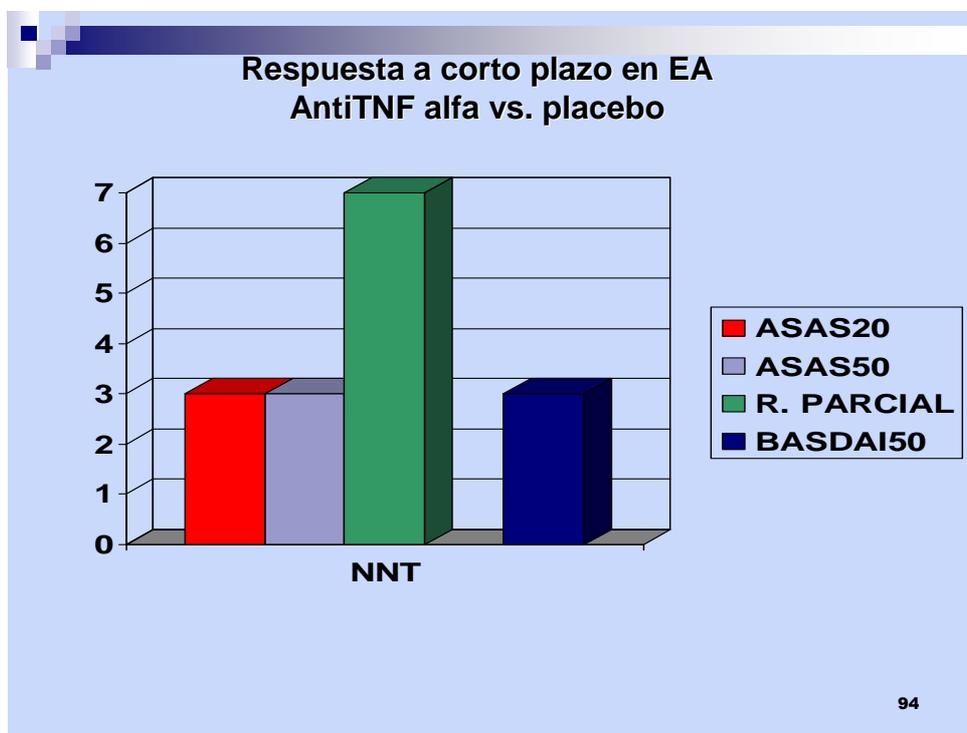
**Figura 19. Categorías de respuesta ASAS.**



**Figura 20. ASAS20 y BASDAI50.**



**Figura 21. Beneficio relativo (BR o RR).**



**Figura 22.NNT: Criterios ASAS y BASDAI50**

### **7.3.3. Discusión sobre seguridad:**

Debido al papel que el TNF- alfa juega en la respuesta inmune, la seguridad de los fármacos anti-TNF se ha focalizado en lo que respecta a la propensión a infecciones severas y a enfermedades malignas o autoinmunes. De la experiencia acumulada con el uso de anti-TNF en distintas patologías se ha definido el perfil de seguridad de estos agentes terapéuticos.

Quizás la principal preocupación para el uso de estos fármacos en la EA , continúan siendo las enfermedades infecciosas graves, en especial la reactivación de la tuberculosis latente. Algunos estudios se han centrado en la seguridad de los anti-TNF alfa en pacientes con EspA.

#### **7.3.3.1. Tasas de abandono o retirada por acontecimientos adversos.**

Los acontecimientos adversos fueron más frecuentes en el grupo de tratamiento con anti-TNF alfa, pero el porcentaje de retiradas fue similar al grupo placebo.

Analizando las retiradas por acontecimientos adversos que se producen en los distintos estudios randomizados con grupo control (6 en la literatura seleccionada) las tasas de abandono o retirada por acontecimientos adversos acumuladas en los estudios a corto plazo (6-24 semanas), son del 2,65% para las terapias antiTNF alfa (12 ptes de un total de 452 pts), y de 0,61% para grupo control-placebo (2 pacientes de 327 en total).

Así pues, el porcentaje de pacientes que abandonan el tratamiento con terapias anti-TNF alfa por los acontecimientos adversos ocurridos a corto plazo (entre 6 y 24 semanas), es pequeño (entorno al 2,65% vs. 0,61% % placebo) y no se consideran diferencias significativas.

Hubo un incremento de reacciones en el sitio de la inyección y de reacciones adversas, dependiendo del tipo de anti-TNF alfa en estudio, y por tanto de la vía de administración (subcutánea o endovenosa).

Así mismo existe un aumento en la incidencia de infecciones respiratorias de vías altas.

#### **7.4.1. Implicaciones para la práctica clínica.**

Los ensayos incluidos en el meta análisis, muestran un beneficio estadísticamente significativo de las terapias antiTNF alfa para los pacientes con espondilitis anquilosante, a corto plazo (6 a 24 semanas), frente a placebo, siendo considerable la magnitud del efecto.

Los anti-TNF alfa están aprobados para el tratamiento de la EA(EA) a una dosis de 5 mg/kg en las semanas 0,2 y 6 y después cada 6 a 8 semanas para infliximab y de 25 mg SC dos veces por semana para etanercept.

Las tasas de respuesta ASAS 20, 50 y 70 mejoran significativamente a corto plazo (entre 6 y 24 semanas), cuando se compara el tratamiento anti-TNF alfa con placebo. De igual modo, las tasas de respuesta BASDAI 50, mejoran significativamente cuando se compara el tratamiento antiTNF alfa con placebo en el periodo a corto plazo (6-24semanas).

Existe poca diferencia en las retiradas por acontecimientos adversos. Esto sugiere que el tratamiento con fármacos anti-TNF alfa es en general bien tolerado y seguro. Los acontecimientos adversos más frecuentes son la reacción en el sitio de la inyección, las reacciones a la infusión y las infecciones.

Se recomienda por ello una adecuada monitorización de los pacientes, vigilando el aumento de la incidencia de infecciones (particularmente la tuberculosis) y el posible incremento de riesgos de tumores malignos, por lo que la seguridad a largo plazo debe ser también considerada.

#### **7.4.2. Implicaciones para la investigación**

Las implicaciones para la investigación, con la finalidad de despejar incógnitas respecto de la eficacia y la toxicidad de las terapias anti-TNF alfa en el tratamiento de la EA a largo plazo, consisten en la necesidad de realizar ensayos controlados aleatorios de alta calidad, con muestras grandes y con períodos de seguimiento más prolongados para

evaluar la eficacia de las variables de resultado, clínicas y radiológicas. Así mismo, debería determinarse la extensión de los beneficios al daño estructural en EA y el coste beneficio.

Sería práctico conocer cuales son las características de los pacientes que tienen mayores probabilidades de beneficiarse con el tratamiento de terapias anti-TNF alfa, lo que pasa obligadamente por la definición de unos factores predictores de respuesta.

## **CONCLUSIONES.**

### **8.1. Conclusiones de la revisión sistemática.**

Las conclusiones que extraemos de la revisión sistemática son:

1. Las pautas de tratamiento más eficaces de los distintos fármacos antiTNF alfa en el tratamiento de la EA serían:
  - Infliximab se debe usar preferentemente a dosis de 5 mg/kg infusión en semanas 0, 2, 6 y después cada 6 a 8 semanas.
  - Etanercept debe utilizarse a la dosis de 25 mg ,dos veces /semana.
2. La combinación con FAMEs de las terapias anti TNF alfa (infliximab ó etanercept) no parece influenciar en el aumento de la eficacia de , puesto que en la mayoría de los artículos, las terapias anti TNF alfa son utilizadas en monoterapia sin combinarse a FAMEs.
3. La medidas de desenlace (resultado) utilizadas con mayor frecuencia por los distintos autores han sido el BASDAI y criterios ASAS.
4. Los instrumentos más válidos como medidas de desenlace son el BASDAI50 y ASAS 20.
5. El efecto terapéutico de los antiTNF alfa en EA se alcanza rápidamente (a las 2 semanas de iniciado el tratamiento en algunos artículos).Al suspender los tratamientos se producen recaídas en la mayoría de los pacientes, por lo que el tratamiento debe ser prolongado.
6. Las terapias antiTNF tienen una proporción relevante de efectos adversos severos (14%), siendo los más frecuentes las reacciones a la infusión , las reacciones en el sitio de inyección y las infecciones del tracto respiratorio superior.

## **8.2. Conclusiones del meta-análisis.**

1. Las terapias antiTNF alfa son eficaces en el tratamiento de la espondilitis anquilosante, con un nivel de evidencia Ia.
2. Su eficacia es sustancial y demostrable a corto plazo (entendiéndose por ello el periodo comprendido entre las semanas 6-24 desde el inicio del tratamiento) .
3. El número de pacientes necesario para tratar (NNT) para obtener una respuesta favorable (evaluada con criterios ASAS20) con terapias antiTNF alfa en pacientes de EA a corto plazo es de 3, siendo por tanto la magnitud del efecto considerable.
4. Las terapias anti-TNF alfa deben ser consideradas para tratar a aquellos pacientes con síntomas axiales graves y con marcadores serológicos de actividad elevados, que no responden adecuadamente al tratamiento con AINEs.

## **APENDICE A**

### **CRITERIOS DEL GRUPO EUROPEO DE ESPA (ESSG)**

*M. Dougados et al, 1991*

El Grupo Europeo para el Estudio de las EspA (ESSG) llevó a cabo un estudio en el que participaron reumatólogos expertos de 6 países europeos destinados a desarrollar unos criterios de clasificación para el conjunto de todos los pacientes afectos de espondiloartropatía, con la intención, especificada en su protocolo, de incluir pacientes con EspA indiferenciadas. Los resultados fueron comunicados en el LIII Congreso del Colegio Americano de Reumatología en 1989; aunque no se publicaron hasta 1991.

Los criterios del ESSG son los siguientes:

RAQUIALGIA ó SINOVITIS y uno o más de los siguientes:

- Historia familiar positiva
- Psoriasis
- Enfermedad inflamatoria intestinal crónica
- Uretritis, cervicitis o diarrea aguda, en el mes anterior a la artritis
- Dolor alternante en nalgas (derecha e izquierda)
- Entesopatía
- Sacroilitis (superior a grado II si es bilateral, o grado III si es unilateral).

## **APENDICE B**

### **CRITERIOS CLINICOS DE LA ESPONDILITIS ANQUILOSANTE**

**(Criterios modificados de Nueva York, 1984)**

- Limitación de la movilidad de la columna lumbar en el plano frontal y sagital.
- Dolor lumbar de 3 meses de duración como mínimo, que mejora con el ejercicio y empeora con el reposo.
- Disminución de la expansión torácica en relación con los valores normales para su edad y sexo.

#### ***EA definida:***

Sacroileitis radiológica unilateral de grado 3-4 o bilateral de grado 2-4, y al menos un criterio clínico.

## **APENDICE C**

### **Criterios de respuesta ASAS.**

#### **“MEJORIA AL TRATAMIENTO CON FARMACOS MODIFICADORES DE SINTOMAS” EN EA. CRITERIOS ASAS (ASAS 20) (Anderson y cols. Arthritis Rheum. 2001)**

\* Mejoría porcentual  $\geq 20\%$  y una mejoría neta  $\geq 10$  unidades en una escala EVA de 0-100 en  $\geq 3$  de las 4 variables siguientes:

- Evaluación global de la enfermedad por parte del enfermo (EVA)
- Dolor (EVA)
- Función física (BASFI)
- Inflamación (Rigidez de columna evaluada por la media de los 2 últimos ítems del BASDAI)

\* Ausencia de empeoramiento de la variable potencial restante, definido como un deterioro porcentual  $\geq 20\%$  y un deterioro neto  $\geq 10$  unidades.

#### **“REMISION PARCIAL”. CRITERIOS ASAS**

\* Valor  $< 20$  unidades en una escala de 0-100 en cada una de las 4 variables siguientes:

- Evaluación global de la enfermedad por parte del enfermo (EVA)
- Dolor (EVA)
- Función física (BASFI)
- Inflamación (Rigidez de columna evaluada por la media de los 2 últimos ítems del BASDAI).

## APÉNDICE D.

### BATH ANKYLOSING SPONDYLITIS DISEASE ACTIVITY INDEX (BASDAI)

Por favor, coloque una marca (X) sobre las líneas horizontales para indicar su respuesta a cada una de las cuestiones siguientes, referidas a su enfermedad en la ÚLTIMA SEMANA:

1) ¿Cómo describiría el grado global de fatiga / cansancio que ha experimentado?

**Ausente** \_\_\_\_\_ **Muy intenso**

2) ¿Cómo describiría el grado global de dolor en cuello, espalda o caderas debido a su enfermedad?

**Ausente** \_\_\_\_\_ **Muy intenso**

3) ¿Cómo describiría el grado global de dolor-hinchazón en otras articulaciones fuera de cuello, espalda o caderas?

**Ausente** \_\_\_\_\_ **Muy intenso**

4) ¿Cómo describiría el grado global de malestar que ha tenido en zonas dolorosas al tacto o a la presión?

**Ausente** \_\_\_\_\_ **Muy intenso**

5) ¿Cómo describiría el grado global de rigidez matutina que ha tenido al despertar?

**Ausente** \_\_\_\_\_ **Muy intensa**

6) ¿Cuánto tiempo dura su rigidez matutina tras despertarse?

\_\_\_\_\_

0 horas      ½ hora      1 hora      1 ½ horas      2 horas o más

## **APENDICE E.**

### **Niveles de evidencia (Sackett y cols).**

- **Ia:** La evidencia proviene de meta-análisis de ensayos controlados, randomizados, bien diseñados.
- **Ib:** La evidencia proviene de, al menos, un ensayo controlado aleatorizado.
- **IIa:** La evidencia proviene de, al menos, un estudio controlado bien diseñado sin aleatorizar.
- **IIb:** La evidencia proviene de, al menos, un estudio no completamente experimental, bien diseñado, como los estudios de cohortes. Se refiere a la situación en la que la aplicación de una intervención está fuera del control de los investigadores, pero su efecto puede evaluarse.
- **III:** La evidencia proviene de estudios descriptivos no experimentales bien diseñados, como los estudios comparativos, estudios de correlación o estudios de casos y controles.
- **IV:** La evidencia proviene de documentos u opiniones de comités de expertos y/o experiencias clínicas de autoridades de prestigio o los estudios de series de casos

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Van der Linden S. Van der Heijde D., Clinical and epidemiological aspects of ankylosing spondylitis and spondyloarthropathies. *Cur Op Rheum* 1996; 8: 269-274.
2. De Keyser F., Elewaut D, De Vos M, De Vlam K, Couverlier C, Mielants H, Veys M,: Bowel Inflammation and Spondylarthropathies. *Rheum Dis Clin N. Amer.*, 1998; 24 (4): 785-813.
3. Archer JR. Keat AC: Ankylosing Spondylitis: Time to focus on Ankylosing. *J Rheumatol*, 1999; 24: 761-764.
4. Gratacos J, Collado A. Filella X . Sanmarti R. Cañete J, Llena J, Molina R. Ballesta A. Muñoz-Gomez Serum Cytokines (IL-6, TNF-alpha, IL-1 beta and IFN-gamma) in ankylosing spondylitis: a close correlation between serum IL-6 and disease activity and severity. *Br J Rheumatol* 1994, 33: 927-31.
5. Cañete J, Llena J, Collado A, Sanmarti R, Gaya A, Gratacos J, Blaym, Muñoz-Gómez J. Comparative Cytokine expression in synovial tissue of early rheumatoid arthritis and seronegative spondylarthropathies. *Br. J Rheumatol* 1997; 36: 38-42.
6. Amor B, Dougados M, Lustrat V y cols: Evaluation des critères des spondyloarthropathies d'Amor et de l'European Spondyloarthropathies Study Group (ESSG) . *Ann Med Interne* 142: 185-189
7. Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the Nueva York criteria. *Arthritis Rheum.* 1984 Apr; 27(4):361-8.

8. Anderson JJ, Baron G, van der Heijde D, Nelson DT, Dougados M, :  
Ankylosing spondylitis assesment group preliminary definition of short-term  
improvement in ankylosing spondylitis.  
Arthritis Rheum 2001; 44: 1876-86.
  
9. Van Tubergen A, Van der Heijde D, Anderson J, Landewe R, Dougados M, Braun J,  
Bellamy N, Udrea G, Van der Linden S.  
Comparison of statistically derived ASAS improvement criteria for ankylosing  
spondylitis with clinically relevant improvement according to an expert panel. Ann  
Rheum Dis. 2003 Mar;62(3):215-21.
  
10. Braun J, Pham T, Sieper J, Davis J, Van der Linden S, Dougados M, Van der Heijde  
D; ASAS Working Group. International ASAS consensus statement for the use of anti-  
tumour necrosis factor agents in patients with ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis.  
2003 Sep;62(9):817-24.
  
11. Braun J, Baraliakos X, Golder W, Hermann KG, Listing J, Brandt J, Rudwaleit M,  
Zuehlendorf S, Bollow M, Sieper J, van der Heijde D. Analysing chronic spynal changes  
in ankylosing spodylitis: a systematic comparison of conventional x rays with magnetic  
resonance imaging using established a new scoring systems.  
Ann Rheum Dis. 2004 Sep; 63 (9): 1046-55. Epub 2004 Apr 5.
  
12. Panel de Expertos de la Sociedad Española de Reumatología (SER) .Primer  
documento de consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de  
antagonistas del TNF- $\alpha$  en las espondiloartritis. Reumatol Clin. 2005; 1(1): 32-7
  
13. Breban M, Gombert B, Amor B, Dougados M. Efficacy of thalidomide in the  
treatment of refractory ankylosing spondylitis.  
Arthritis Rheum. 1999 Mar;42(3):580-1

14. Amor B, Dougados M, Khan MA. Management of refractory ankylosing spondylitis and related spondylarthropathies. *Rheum Dis Clin N. Amer.*, 1995; 21 (1): 117-128.

15 Randomised double - blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha ( cA2 ) versus placebo in rheumatoid arthritis. Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M, Kalden JR, Antoni C, Smolen JS, Leeb B, Breedveld FC, Macfarlane JD, Bijl H, et al. *Lancet*. 1994 Oct 22;344(8930):1105-10.

16. CASPe: <http://www.redcaspe.org>

17. EPIDAT: <http://www.paho.org/spanish/sha/epidat.htm>

18. Jadad AR: Randomised controlled trials. Londres ,BMJ Books, 1998; 51-52.

19. Moher D. et al. The CONSORT Statement: Revised Recommendations for improving the Quality of reports of parallel-Group Randomized trials. *Journal of the American Medical Association (JAMA)*, Apr 18, 2001- vol 285,nº 15, 1987-91

20. <http://www.cche.net/usersguides/main>.  
en español en <http://www.redcaspe.org/herramientas/index.htm>.

21. Oxford Centre of Evidence-based Medicine levels of Evidence (May 2001): disponibles en <http://www.cebm.net/downloads.asp>

22 Glass GV. Primary, secondary, and meta-analysis of research. *Educational Researcher*, 5, 3-8., 1976.

23. De Keyser F, Baeten D, Van den Bosch F, Kruithof E, Verbruggen G, Mielants H, Veys E.  
Structure-modifying capacity of anti-tumour necrosis factor-alpha therapy in ankylosing spondylitis.  
Drugs. 2004;64(24):2793-811.
24. Listing J, Brandt J, Rudwaleit M, Zink A, Sieper J, Braun J. Impact of anti-tumour necrosis factor alpha treatment on admissions to hospital and days of sick leave in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2004 Dec;63(12):1670-2.
25. Schachna L The anti-TNF revolution in ankylosing spondylitis: patients with severe disease now have access to promising new drugs. *Med J Aust*. 2004 Nov 15;181(10):529-30.
26. Ferraro-Peyret C, Coury F, Tebib JG, Bienvenu J, Fabien N. Infliximab therapy in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis-induced specific antinuclear and antiphospholipid autoantibodies without autoimmune clinical manifestations: a two-year prospective study. *Arthritis Res Ther*. 2004;6(6):R535-43. Epub 2004 Sep 23.
27. Haibel H, Niewerth M, Brandt J, Rudwaleit M, Listing J, Sieper J, Braun J.  
[Measurement of quality of life in patients with active ankylosing spondylitis being treated with infliximab-a comparison of SF-36 and SF-12] *Z Rheumatol*. 2004 Oct;63(5):393-401.
28. Rejon E, Gimenez MD, Mayordomo L, Rodriguez S, Gonzalez MP, Marenco JL. Therapeutic efficacy and safety of multiple intravenous infusions of infliximab in refractory ankylosing spondylitis patients with axial involvement. *Scand J Rheumatol*. 2004;33(5):323-6.

29. Almodovar R, Zarco P, Quiros FJ, Mazzucchelli R. Infliximab treatment efficacy in lymphoedema associated with ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2004 Nov;43(11):1456.
30. Lim AY, Gaffney K, Marshall T. Juvenile onset spondylodiscitis: magnetic resonance imaging changes with infliximab. *Rheumatology (Oxford)*. 2004 Nov;43(11):1456-8.
31. Yang C, Gu J, Rihl M, Baeten D, Huang F, Zhao M, Zhang H, Maksymowych WP, De Keyser F, Veys EM, Yu DT. Serum levels of matrix metalloproteinase 3 and macrophage colony-stimulating factor 1 correlate with disease activity in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2004 Oct 15;51(5):691-9.
32. Kiortsis DN, Mavridis AK, Vasakos S, Nikas SN, Drosos AA. Effects of infliximab treatment on insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2005 May;64(5):765-6.
33. Vandooren B, Kruithof E, Yu DT, Rihl M, Gu J, De Rycke L, Van Den Bosch F, Veys EM, De Keyser F, Baeten D. Involvement of matrix metalloproteinases and their inhibitors in peripheral synovitis and down-regulation by tumor necrosis factor alpha blockade in spondylarthropathy. *Arthritis Rheum*. 2004 Sep;50(9):2942-53.
34. Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Burmester G, Gromnica-Ihle E, Kellner H, Schneider M, Sorensen H, Zeidler H, Sieper J. Two year maintenance of efficacy and safety of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2005 Feb;64(2):229-34. Epub 2004 Sep 23.
35. Baraliakos X, Braun J. Current concepts in the therapy of the spondyloarthritides. *BioDrugs*. 2004;18(5):307-14.
36. De Vos M. Review article: joint involvement in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004 Oct;20 Suppl 4:36-42.

37. Paul S, Keat A. Assessment of patients with spondyloarthropathies for treatment with tumour necrosis factor alpha blockade. *Rheumatology (Oxford)*. 2005 Jan;44(1):17-23. Epub 2004 Aug 24.
38. Berg PA. Risks and side effect reactions during therapy with TNF-alpha blockers. An immunologic analysis *Dtsch Med Wochenschr*. 2004 Jul 23;129(30):1631-4.
39. Sobkeng Goufack E, Mammou S, Scotto B, De Muret A, Maakaroun A, Socie G, Bacq Y. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria revealed by hepatic vein thrombosis (Budd-Chiari syndrome) during Infliximab therapy. *Gastroenterol Clin Biol*. 2004 Jun-Jul;28(6-7 Pt 1):596-9.
40. Peloso PM, Braun J. Expanding the armamentarium for the spondyloarthropathies. *Arthritis Res Ther*. 2004;6 Suppl 2:S36-43. Epub 2004 Jun 21.
41. Kobelt G, Andlin-Sobocki P, Brophy S, Jonsson L, Calin A, Braun J. The burden of ankylosing spondylitis and the cost-effectiveness of treatment with infliximab (Remicade). *Rheumatology (Oxford)*. 2004 Sep;43(9):1158-66. Epub 2004 Jun 29.
42. Brandt J, Sieper J, Braun J. Current therapy with TNFalpha blocking agents for ankylosing spondylitis and undifferentiated spondyloarthritis. *Z Rheumatol*. 2004 Jun;63(3):203-10.
43. Wendling D, Toussirot E. Anti-TNF-alpha therapy in ankylosing spondylitis. *Expert Opin Pharmacother*. 2004 Jul;5(7):1497-507.
44. Stone MA, Inman RD, Wright JG, Maetzel A. Validation exercise of the Ankylosing Spondylitis Assessment Study (ASAS) group response criteria in ankylosing spondylitis patients treated with biologics. *Arthritis Rheum*. 2004 Jun 15;51(3):316-20.

- 45 Braun J, Sieper J. Biological therapies in the spondyloarthritides--the current state Rheumatology (Oxford). 2004 Sep;43(9):1072-84. Epub 2004 Jun 8.
- 46 Scheinfeld N. Off-label uses and side effects of infliximab J Drugs Dermatol. 2004 May-Jun;3(3):273-84.
- 47 Maini SR. Infliximab treatment of rheumatoid arthritis. Rheum Dis Clin North Am. 2004 May;30(2):329-47, vii.
- 48 Brandt J, Listing J, Sieper J, Rudwaleit M, van der Heijde D, Braun J. Development and preselection of criteria for short term improvement after anti-TNF alpha treatment in ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis. 2004 Nov;63(11):1438-44. Epub 2004 Mar 25.
49. Rudwaleit M, Listing J, Brandt J, Braun J, Sieper J Prediction of a major clinical response (BASDAI 50) to tumour necrosis factor alpha blockers in ankylosing spondylitis.. Ann Rheum Dis. 2004 Jun;63(6):665-70. Epub 2004 Mar 22.
50. Feldmann M, Brennan FM, Paleolog E, Cope A, Taylor P, Williams R, Woody J, Maini RN. Anti-TNFalpha therapy of rheumatoid arthritis: what can we learn about chronic disease? Novartis Found Symp. 2004;256:53-69; discussion 69-73, 106-11, 266-9.
51. Fain O. TNF-alpha inhibitors Rev Prat. 2003 Nov 30;53(18):1989-90.
- 52: Maksymowych WP Ankylosing spondylitis. Not just another pain in the back.. Can Fam Physician. 2004 Feb;50:257-62.
- 53: Elkayam O, Caspi D, Reitblatt T, Charboneau D, Rubins JB The effect of tumor necrosis factor blockade on the response to pneumococcal vaccination in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. Semin Arthritis Rheum. 2004 Feb;33(4):283-8.

54. Stone MA, Payne U, Pacheco-Tena C, Inman RD Cytokine correlates of clinical response patterns to infliximab treatment of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2004 Jan;63(1):84-7.
55. Temekonidis TI, Alamanos Y, Nikas SN, Bougias DV, Georgiadis AN, Voulgari PV, Drosos AA Infliximab therapy in patients with ankylosing spondylitis: an open label 12 month study. *Ann Rheum Dis*. 2003 Dec;62(12):1218-20.
56. Schmeling H, Horneff G Infliximab in two patients with juvenile ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int*. 2004 May;24(3):173-6. Epub 2003 Nov 29.
- 57: Ortiz-Santamaria V, Valls-Roc M, Sanmarti M, Olive A Anti-TNF treatment in secondary amyloidosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2003 Nov;42(11):1425-6.
58. Reimold AM. TNFalpha as therapeutic target: Nueva drugs, more applications. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*. 2002 Dec;1(4):377-92.
59. Gause A, Schnabel A. *Rheumatology* 2003-part I: research Nuevas concerning pathogenesis, epidemiology, diagnosis, and therapy of chronic inflammatory joint diseases. *Med Klin (Munich)*. 2003 Sep 15;98(9):523-33.
60. Wendling D, Claudepierre P, Lohse A, Toussirot E, Breban M. Therapeutic use of anti-TNF-alpha agents in spondyloarthropathies *Presse Med*. 2003 Oct 4;32(32):1517-24.
61. Andus T, Stange EF, Hoffler D, Keller-Stanislawski B. Suspected cases of severe side effects after infliximab (Remicade) in Germany *Med Klin (Munich)*. 2003 Aug 15;98(8):429-36.

62. Thurmann PA. Suspected cases of severe side effects after infliximab (Remicade) in Germany Med Klin (Munich). 2003 Aug 15;98(8):428.

63: Baeten D, Kruithof E, Van den Bosch F, Van den Bossche N, Herssens A, Mielants H, De Keyser F, Veys EM. Systematic safety follow up in a cohort of 107 patients with spondyloarthritis treated with infliximab: a Nueva perspective on the role of host defence in the pathogenesis of the disease? Ann Rheum Dis. 2003 Sep;62(9):829-34.

64: Stokes DG, Kremer JM. Potential of tumor necrosis factor neutralization strategies in rheumatologic disorders other than rheumatoid arthritis. Semin Arthritis Rheum. 2003 Aug;33(1):1-18.

65. [No authors listed Etanercept: Nueva preparation. Useful after methotrexate failure in inflammatory rheumatism.] Prescrire Int. 2003 Aug;12(66):127-32.

66: Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Burmester G, Golder W, Gromnica-Ihle E, Kellner H, Schneider M, Sorensen H, Zeidler H, Reddig J, Sieper J. Long-term efficacy and safety of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis: an open, observational, extension study of a three-month, randomized, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum. 2003 Aug;48(8):2224-33.

67. Braun J, van der Heijde D. Novel approaches in the treatment of ankylosing spondylitis and other spondyloarthritides. Expert Opin Investig Drugs. 2003 Jul;12(7):1097-109.

68. Brandt J, Westhoff G, Rudwaleit M, Listing J, Zink A, Braun J, Sieper J. [Adaption and validation of the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) for use in Germany] Z Rheumatol. 2003 Jun;62(3):264-73.

69: Brandt J, Sieper J, Braun J. Treatment of ankylosing spondylitis and undifferentiated spondyloarthritis with TNF alpha-antagonists Z Rheumatol. 2003 Jun;62(3):218-27.

70. Braun J.[Nueva results from studies of therapy of ankylosing spondylitis with infliximab *Z Rheumatol.* 2003 Apr;62(2):108-9.
71. Braun J, Brandt J, Listing J, Rudwaleit M, Sieper J Biologic therapies in the spondyloarthritis: Nueva opportunities, Nueva challenges..*Curr Opin Rheumatol.* 2003 Jul;15(4):394-407.
72. Maksymowych WP, Inman RD, Gladman D, Thomson G, Stone M, Karsh J, Russell AS; Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC). Canadian Rheumatology Association Consensus on the use of anti-tumor necrosis factor-alpha directed therapies in the treatment of spondyloarthritis. *J Rheumatol.* 2003 Jun;30(6):1356-63.
73. Oili KS, Niinisalo H, Korpilahde T, Virolainen J Treatment of reactive arthritis with infliximab.*Scand J Rheumatol.* 2003;32(2):122-4.
- 74: Braun J, Sieper J Overview of the use of the anti-TNF agent infliximab in chronic inflammatory diseases. *Expert Opin Biol Ther.* 2003 Feb;3(1):141-68.
75. Mease PJ. Disease-modifying antirheumatic drug therapy for spondyloarthropathies: advances in treatment. *Curr Opin Rheumatol.* 2003 May;15(3):205-12.
76. Braun J, Baraliakos X, Golder W, Brandt J, Rudwaleit M, Listing J, Bollow M, Sieper J, Van Der Heijde D. Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis, before and after successful therapy with infliximab: evaluation of a Nueva scoring system. *Arthritis Rheum.* 2003 Apr;48(4):1126-36.
77. De Rycke L, Kruithof E, Van Damme N, Hoffman IE, Van den Bossche N, Van den Bosch F, Veys EM, De Keyser F. Antinuclear antibodies following infliximab treatment in patients with rheumatoid arthritis or spondylarthropathy. *Arthritis Rheum.* 2003 Apr;48(4):1015-23.

78. Zou J, Rudwaleit M, Brandt J, Thiel A, Braun J, Sieper J Down-regulation of the nonspecific and antigen-specific T cell cytokine response in ankylosing spondylitis during treatment with infliximab.  
Arthritis Rheum. 2003 Mar;48(3):780-90.
79. Sandborn WJ. Strategies for targeting tumour necrosis factor in IBD  
Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2003 Feb;17(1):105-17.
80. Reimold AM Nueva indications for treatment of chronic inflammation by TNF-alpha blockade.Am J Med Sci. 2003 Feb;325(2):75-92.
81. Mandl T, Jacobsson L. [Anti-TNF-alpha treatment--an effective complement in spondyloarthropathy] Lakartidningen. 2002 Dec 19;99(51-52):5189-93.
82. Asli B, Wechsler B, Lemaitre C. Inhibition of tumor necrosis factor alpha and ankylosing spondylitis. N Engl J Med. 2003 Jan 23;348(4):359-61; author reply 359-61.
83. Recent progress in ankylosing spondylitis treatment. Toussirot E, Wendling D.Expert Opin Pharmacother. 2003 Jan;4(1):1-12.
84. Treatment resistant ankylosing spondylitis with peripheral joint involvement - a case for infliximab? Hrycaj P, Lacki JK. J Rheumatol. 2003 Jan;30(1):204-6; author reply 206.
85. Sieper J. [The off-label-prescription of TNF-alpha blocking agents for spondyloarthropathies in the context of recent statement by a German federal court] Z Rheumatol. 2002 Dec;61(6):688-93.
86. Braun Y, Balbir-Gurman A. [Anti-TNF-alpha treatment and spondyloarthropathies] Harefuah. 2002 Nov;141(11):965-8, 1010.

87. Demis E, Roux C, Breban M, Dougados M. Infliximab in spondylarthropathy-- influence on bone density. *Clin Exp Rheumatol*. 2002 Nov-Dec;20(6 Suppl 28):S185-6.
88. Braun J, Golder W, Bollow M, Sieper J, van der Heijde D Imaging and scoring in ankylosing spondylitis.. *Clin Exp Rheumatol*. 2002 Nov-Dec;20(6 Suppl 28):S178-84.
89. Rosenbaum JT, Smith JR. Anti-TNF therapy for eye involvement in spondyloarthropathy. *Clin Exp Rheumatol*. 2002 Nov-Dec;20(6 Suppl 28):S143-5.
90. Homeff G, Burgos-Vargas R. TNF-alpha antagonists for the treatment of juvenile-onset spondyloarthritides. *Clin Exp Rheumatol*. 2002 Nov-Dec;20(6 Suppl 28):S137-42.
91. Russell AS, Orozco JH, Maksymowych WP. The dosage of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis: dollars and sense. *Clin Exp Rheumatol*. 2002 Nov-Dec;20(6 Suppl 28):S135-6.
92. Schnarr S, Kuipers JG, Zeidler H Anti-tumour necrosis factor (TNF)-alpha therapy in undifferentiated spondyloarthropathy.. *Clin Exp Rheumatol*. 2002 Nov-Dec;20(6 Suppl 28):S126-9.
93. Brandt J, Sieper J, Braun J. Infliximab in the treatment of active and severe ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2002 Nov-Dec;20(6 Suppl 28):S106-10.
94. Zou JX, Braun J, Sieper J. Immunological basis for the use of TNFalpha-blocking agents in ankylosing spondylitis and immunological changes during treatment. *Clin Exp Rheumatol*. 2002 Nov-Dec;20(6 Suppl 28):S34-7.
95. Bernstein CN. Treatment of the extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep*. 2002 Dec;4(6):513-6.
96. Seitz M. [Therapeutic use of "biologics" in inflammatory joint and spinal diseases]

Ther Umsch. 2002 Oct;59(10):535-43.

97. De Keyser F, Baeten D, Van den Bosch F, De Vos M, Cuvelier C, Mielants H, Veys E. Gut inflammation and spondyloarthropathies. *Curr Rheumatol Rep.* 2002 Dec;4(6):525-32.

98. Breban M, Vignon E, Claudepierre P, Devauchelle V, Wendling D, Lespessailles E, Euller-Ziegler L, Sibia J, Perdriger A, Mezieres M, Alexandre C, Dougados M. Efficacy of infliximab in refractory ankylosing spondylitis: results of a six-month open-label study. *Rheumatology (Oxford).* 2002 Nov;41(11):1280-5.

99. Braun J, Breban M, Maksymowych WP. Therapy for ankylosing spondylitis: Nueva treatment modalities. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2002 Sep;16(4):631-51.

100. Braun J, van der Heijde D. Imaging and scoring in ankylosing spondylitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2002 Sep;16(4):573-604.

101. Braun J, Sieper J, Breban M, Collantes-Estevez E, Davis J, Inman R, Marzo-Ortega H, Mielants H. Anti-tumour necrosis factor alpha therapy for ankylosing spondylitis: *Ann Rheum Dis.* 2002 Dec;61 Suppl 3:iii51-60.

102. St Clair EW. Infliximab treatment for rheumatic disease: clinical and radiological efficacy. *Ann Rheum Dis.* 2002 Nov;61 Suppl 2:ii67-9.

103. Braun J, Sieper J. Therapy of ankylosing spondylitis and other spondyloarthritides: established medical treatment, anti-TNF-alpha therapy and other novel approaches. *Arthritis Res.* 2002;4(5):307-21. Epub 2002 Aug 6.

104. Kalden JR. Emerging role of anti-tumor necrosis factor therapy in rheumatic diseases. *Arthritis Res.* 2002;4 Suppl 2:S34-40. Epub 2002 May 24.

105. Maksymowych WP. Novel therapies in the treatment of spondyloarthritis. *Expert Opin Investig Drugs*. 2002 Jul;11(7):937-46.
106. Maksymowych WP, Jhangri GS, Lambert RG, Mallon C, Buenviaje H, Pedrycz E, Luongo R, Russell AS. Infliximab in ankylosing spondylitis: a prospective observational inception cohort analysis of efficacy and safety. *J Rheumatol*. 2002 May;29(5):959-65.
- 107 Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Golder W, Gromnica-Ihle E, Kellner H, Krause A, Schneider M, Sorensen H, Zeidler H, Thriene W, Sieper J. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. *Lancet*. 2002 Apr 6;359(9313):1187-93.
108. Fleischmann R, Iqbal I, Nandeshwar P, Quiceno A. Safety and efficacy of disease-modifying anti-rheumatic agents: focus on the benefits and risks of etanercept. *Drug Saf*. 2002;25(3):173-97.
109. Sieper J, Braun J Nueva treatment options in ankylosing spondylitis: a role for anti-TNFalpha therapy. *Ann Rheum Dis*. 2001 Nov;60 Suppl 3:iii58-61.
110. Fries W, Giofre MR, Catanoso M, Lo Gullo R Treatment of acute uveitis associated with Crohn's disease and sacroileitis with infliximab.. *Am J Gastroenterol*. 2002 Feb;97(2):499-500.
111. Brandt J, Haibel H, Reddig J, Sieper J, Braun J. Successful short term treatment of severe undifferentiated spondyloarthropathy with the anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody infliximab. *J Rheumatol*. 2002 Jan;29(1):118-22.
112. Kaiser MJ, Sany J. Efficacy of infliximab (Remicade) in the treatment of spondyloarthropathies. two case reports. *Joint Bone Spine*. 2001 Dec;68(6):525-7. No abstract available.

113. Hadi A, Hickling P, Brown M, Al-Nahhas A Scintigraphic evidence of effect of infliximab on disease activity in ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2002 Jan;41(1):114-6.
114. Brandt J, Haibel H, Sieper J, Reddig J, Braun J. Infliximab treatment of severe ankylosing spondylitis: one-year followup. *Arthritis Rheum*. 2001 Dec;44(12):2936-7.
115. Boeger CA, Wittwer H, Schattenkirchner M, Kellner H, Kellner W. Treatment of ankylosing spondylitis with infliximab. *Ann Rheum Dis*. 2001 Dec;60(12):1159-60.
116. Braun J, de Keyser F, Brandt J, Mielants H, Sieper J, Veys E. New treatment options in spondyloarthropathies: increasing evidence for significant efficacy of anti-tumor necrosis factor therapy. *Curr Opin Rheumatol*. 2001 Jul;13(4):245-9.
117. Stone M, Salonen D, Lax M, Payne U, Lapp V, Inman R. Clinical and imaging correlates of response to treatment with infliximab in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2001 Jul;28(7):1605-14.
118. Smith JR, Levinson RD, Holland GN, Jabs DA, Robinson MR, Whitcup SM, Rosenbaum JT. Differential efficacy of tumor necrosis factor inhibition in the management of inflammatory eye disease and associated rheumatic disease. *Arthritis Rheum*. 2001 Jun;45(3):252-7.
119. Keyser FD, Mielants H, Veys EM. Current use of biologicals for the treatment of spondyloarthropathies. *Expert Opin Pharmacother*. 2001 Jan;2(1):85-93.
120. Baeten D, Kruithof E, Van den Bosch F, Demetter P, Van Damme N, Cuvelier C, De Vos M, Mielants H, Veys EM, De Keyser F. Immunomodulatory effects of anti-tumor necrosis factor alpha therapy on synovium in spondylarthropathy: histologic findings in eight patients from an open-label pilot study. *Arthritis Rheum*. 2001 Jan;44(1):186-95.

121. Van den Bosch F, Kruithof E, De Vos M, De Keyser F, Mielants H Crohn's disease associated with spondyloarthritis: effect of TNF-alpha blockade with infliximab on articular symptoms.. *Lancet*. 2000 Nov 25;356(9244):1821-2.
122. Toussirot E, Wendling D. Therapeutic advances in ankylosing spondylitis. *Expert Opin Investig Drugs*. 2001 Jan;10(1):21-9.
123. Brandt J, Haibel H, Cornely D, Golder W, Gonzalez J, Reddig J, Thriene W, Sieper J, Braun J. Successful treatment of active ankylosing spondylitis with the anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody infliximab. *Arthritis Rheum*. 2000 Jun;43(6):1346-52.
124. Van den Bosch F, Kruithof E, Baeten D, De Keyser F, Mielants H, Veys EM. Effects of a loading dose regimen of three infusions of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha (infliximab) in spondyloarthritis: an open pilot study. *Ann Rheum Dis*. 2000 Jun;59(6):428-33.
125. Braun J, Sieper J. Anti-TNFalpha: A new dimension in the pharmacotherapy of the spondyloarthropathies !? *Ann Rheum Dis*. 2000 Jun;59(6):404-7.
126. Scheinfeld N. The medical uses and side effects of etanercept with a focus on cutaneous disease. *J Drugs Dermatol*. 2004 Nov-Dec;3(6):653-9.
127. Brandt J, Listing J, Haibel H, Sorensen H, Schwebig A, Rudwaleit M, Sieper J, Braun J. Long-term efficacy and safety of etanercept after readministration in patients with active ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2005 Mar;44(3):342-8. Epub 2004 Nov 23. Erratum in: *Rheumatology (Oxford)*. 2005 Apr;44(4):569.
128. Rosenbaum JT. Effect of etanercept on iritis in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2004 Nov;50(11):3736-7.

129. Zhou H, Parks V, Patat A, Le Coz F, Simcoe D, Korth-Bradley J. Absence of a clinically relevant interaction between etanercept and digoxin. *J Clin Pharmacol*. 2004 Nov;44(11):1244-51.
130. Papp KA. Etanercept in psoriasis. *Expert Opin Pharmacother*. 2004 Oct;5(10):2139-46.
131. Calin A, Dijkmans BA, Emery P, Hakala M, Kalden J, Leirisalo-Repo M, Mola EM, Salvarani C, Sanmarti R, Sany J, Sibilia J, Sieper J, van der Linden S, Veys E, Appel AM, Fatenejad S. Outcomes of a multicentre randomised clinical trial of etanercept to treat ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2004 Dec;63(12):1594-600. Epub 2004 Sep 2.
132. Cole P, Rabasseda X The soluble tumor necrosis factor receptor etanercept: a Nueva strategy for the treatment of autoimmune rheumatic disease. *Drugs Today (Barc)*. 2004 Apr;40(4):281-324.
133. Zhou H, Buckwalter M, Boni J, Mayer P, Raible D, Wajdula J, Fatenejad S, Sanda M. Population-based pharmacokinetics of the soluble TNFr etanercept: a clinical study in 43 patients with ankylosing spondylitis compared with post hoc data from patients with rheumatoid arthritis. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2004 May;42(5):267-76.
134. Strober BE, Clarke S. Etanercept for the treatment of psoriasis: combination therapy with other modalities. *J Drugs Dermatol*. 2004 May-Jun;3(3):270-2.
135. Genovese MC, Kremer JM. Treatment of rheumatoid arthritis with etanercept. *Rheum Dis Clin North Am*. 2004 May;30(2):311-28, vi-vii.
136. McCormack PL, Wellington K. Etanercept: in ankylosing spondylitis. *BioDrugs*. 2004;18(3):199-205; discussion 206.

- 137: Nanda S, Bathon JM. Etanercept: a clinical review of current and emerging indications. *Expert Opin Pharmacother*. 2004 May;5(5):1175-86.
138. Zhou H, Patat A, Parks V, Buckwalter M, Metzger D, Korth-Bradley J. Absence of a pharmacokinetic interaction between etanercept and warfarin. *J Clin Pharmacol*. 2004 May;44(5):543-50.
139. Davis J Jr, Webb A, Lund S, Sack K. Results from an open-label extension study of etanercept in ankylosing spondylitis *Arthritis Rheum*. 2004 Apr 15;51(2):302-4.
140. Brandt J, Khariouzov A, Listing J, Haibel H, Sorensen H, Rudwaleit M, Sieper J, Braun J. Successful short term treatment of patients with severe undifferentiated spondyloarthritis with the anti-tumor necrosis factor-alpha fusion receptor protein etanercept. *J Rheumatol*. 2004 Mar;31(3):531-8.
141. [No authors listed] Wider use for Enbrel. *FDA Consum*. 2003 Nov-Dec;37(6):7.
142. Wanders AJ, Gorman JD, Davis JC, Landewe RB, van der Heijde DM. Responsiveness and discriminative capacity of the assessments in ankylosing spondylitis disease-controlling antirheumatic therapy core set and other outcome measures in a trial of etanercept in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2004 Feb 15;51(1):1-8.
143. Khanna M, Shirodkar MA, Gottlieb AB. Etanercept therapy in patients with autoimmunity and hepatitis C. *J Dermatolog Treat*. 2003 Dec;14(4):229-32.
144. Keller C, Webb A, Davis J. Cytokines in the seronegative spondyloarthropathies and their modification by TNF blockade: a brief report and literature review. *Ann Rheum Dis*. 2003 Dec;62(12):1128-32.
145. Etanercept-induced systemic lupus erythematosus. Swale VJ, Perrett CM, Denton CP, Black CM, Rustin MH. *Clin Exp Dermatol*. 2003 Nov;28(6):604-7.

146. Davis JC Jr, Van Der Heijde D, Braun J, Dougados M, Cush J, Clegg DO, Kivitz A, Fleischmann R, Inman R, Tsuji W; Enbrel Ankylosing Spondylitis Study Group. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2003 Nov;48(11):3230-6.
147. Hellmich B, Gross WL. The Annual European Congress of Rheumatology: recent advances in the treatment of rheumatic diseases. Lisbon, Portugal, June 18-21, 2003. *Expert Opin Investig Drugs.* 2003 Oct;12(10):1713-9.
148. Davis JC Jr, Huang F, Maksymowych W. Nueva therapies for ankylosing spondylitis: etanercept, thalidomide, and pamidronate. *Rheum Dis Clin North Am.* 2003 Aug;29(3):481-94, viii.
149. [No authors listed] Etanercept: Nueva preparation. Useful after methotrexate failure in inflammatory rheumatism. *Prescrire Int.* 2003 Aug;12(66):127-32.
150. Bakland G, Nossent H. Acute myelogenous leukaemia following etanercept therapy. *Rheumatology (Oxford).* 2003 Jul;42(7):900-1.
151. Reddy AR, Backhouse OC. Does etanercept induce uveitis? *Br J Ophthalmol.* 2003 Jul;87(7):925.
152. Brandt J, Khariouzov A, Listing J, Haibel H, Sorensen H, Grassnickel L, Rudwaleit M, Sieper J, Braun J. Six-month results of a double-blind, placebo-controlled trial of etanercept treatment in patients with active ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2003 Jun;48(6):1667-75.
153. Zou J, Rudwaleit M, Brandt J, Thiel A, Braun J, Sieper J. Up regulation of the production of tumour necrosis factor alpha and interferon gamma by T cells in ankylosing spondylitis during treatment with etanercept. *Ann Rheum Dis.* 2003 Jun;62(6):561-4.

154. Marzo-Ortega H, Emery P, McGonagle D. Inhibition of tumor necrosis factor alpha and ankylosing spondylitis. *N Engl J Med.* 2003 Jan 23;348(4):359-61; author reply 359-61.
155. Bijlsma J. Etanercept was effective and safe for ankylosing spondylitis. *ACP J Club.* 2003 Jan-Feb;138(1):19.
156. Davis JC Jr. The role of etanercept in ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol.* 2002 Nov-Dec;20(6 Suppl 28):S111-5.
157. Lee RZ, Veale DJ. Management of spondyloarthropathy: Nueva pharmacological treatment options. *Drugs.* 2002;62(16):2349-59.
158. Dayer JM, Krane SM Anti-TNF-alpha therapy for ankylosing spondylitis--a specific or nonspecific treatment?. *N Engl J Med.* 2002 May 2;346(18):1399-400.
159. Gorman JD, Sack KE, Davis JC Jr. Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor alpha. *N Engl J Med.* 2002 May 2;346(18):1349-56.
160. Experience with etanercept in an academic medical center: are infection rates increased? Phillips K, Husni ME, Karlson EW, Coblyn JS. *Arthritis Rheum.* 2002 Feb;47(1):17-21.
161. Marzo-Ortega H, McGonagle D, O'Connor P, Emery P. Efficacy of etanercept in the treatment of the enthesal pathology in resistant spondylarthropathy: a clinical and magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum.* 2001 Sep;44(9):2112-7.
162. Barthel HR. Rapid remission of treatment-resistant ankylosing spondylitis with etanercept--a drug for refractory ankylosing spondylitis? *Arthritis Rheum.* 2001 Aug;45(4):404.

163. Haibel H. Efficacy and Safety of Adalimumab in the Treatment of Active Ankylosing Spondylitis: Preliminary Results of an Open-Label, 20-Week Trial Abstract 458 ACR 2004.

164. Van Den Bosch F, Kruithof E, Baeten D, Herssens A, de Keyser F, Mielants H, Veys EM. Randomized double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha (infliximab) versus placebo in active spondylarthropathy. *Arthritis Rheum.* 2002 Mar;46(3):755-65.

165. D'Agostino MA, Breban M, Said-Nahal R, Dougados M. Refractory inflammatory heel pain in spondylarthropathy: a significant response to infliximab documented by ultrasound. *Arthritis Rheum.* 2002 Mar;46(3):840-1, author reply 841-3.

166. Kruithof E, Kestelyn P, Elewaut C, Elewaut D, Van Den Bosch F, Mielants H, Veys EM, De Keyser F. Successful use of infliximab in a patient with treatment resistant spondyloarthropathy related uveitis. *Ann Rheum Dis.* 2002 May;61(5):470

167. Allali F, Breban M, Porcher R, Maillefert JF, Dougados M, Roux C. Increase in bone mineral density of patients with spondyloarthropathy treated with anti-tumour necrosis factor alpha. *Ann Rheum Dis.* 2003 Apr;62(4):347-9.

168. Verschueren P, Lensen F, Lerut E, Claes K, De Vos R, Van Damme B, Westhovens R. Benefit of anti-TNFalpha treatment for nephrotic syndrome in a patient with juvenile inflammatory bowel disease associated spondyloarthropathy complicated with amyloidosis and glomerulonephritis. *Ann Rheum Dis.* 2003 Apr;62(4):368-9.

169. Collantes-Estevez E, Munoz-Villanueva MC, Canete-Crespillo JD, Sanmarti-Sala R, Gratacos-Masmitja J, Zarco-Montejo P, Torre-Alonso JC, Gonzalez-Fernandez C. Infliximab in refractory spondyloarthropathies: a multicentre 38 week open study. *Ann Rheum Dis.* 2003 Dec;62(12):1239-40.

170. Labarca C, Massardo L, Garcia PI, Jacobelli S. Effectiveness of infliximab in patients with inflammatory arthritis refractory to conventional treatment. *Rev Med Chil.* 2003 Oct;131(10):1157-64
171. Garcia-Porrúa C, Gonzalez-Gay MA. Successful response to infliximab in a patient with undifferentiated spondyloarthritis coexisting with polyarteritis nodosa-like cutaneous vasculitis. *Clin Exp Rheumatol.* 2003 Nov-Dec;21(6 Suppl 32):S138.
172. Generini S, Giacomelli R, Fedi R, Fulminis A, Pignone A, Frieri G, Del Rosso A, Viscido A, Galletti B, Fazzi M, Tonelli F, Matucci-Cerinic M, Genarini. Infliximab in spondyloarthritis associated with Crohn's disease: an open study on the efficacy of inducing and maintaining remission of musculoskeletal and gut manifestations. *Ann Rheum Dis.* 2004 Dec;63(12):1664-9. Epub 2004 Aug 5.
173. Van der heijde D. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT) *Clin Exp Rheumatology* 2004 vol, 22,5,665.
174. Nikas SN, Voulgari PV, Alamanos Y, Papadopoulos CG, Venetsanopoulou AI, Georgiadis AN, Drosos AA. Infliximab treatment in ankylosing spondylitis: an observational study *Ann Rheum Dis.* 2005 Jun;64(6):940-2. Epub 2004 Nov 25
175. Marzo-Ortega H, McGonagle D, Emery P. Etanercept treatment in resistant spondyloarthritis: imaging, duration of effect and efficacy on reintroduction. *Clin Exp Rheumatol.* 2002 Nov-Dec;20(6 Suppl 28):S175-7.
176. Marzo-Ortega H, McGonagle D, Haugeberg G, Green MJ, Stewart SP, Emery P. Bone mineral density improvement in spondyloarthritis after treatment with etanercept. *Ann Rheum Dis.* 2003 Oct;62(10):1020-1
177. Inman R. Sustained efficacy of Etanercept in Ankylosing Spondylitis up to 18 months. Abstract 1620 ACR 2004.

178. H. Marzo-Ortega, D. McGonagle , S. Jarrett , G. Haugeberg , E. Hensor , P. O'Connor , A. Tan , P.G. Conaghan , A. Greenstein , P. Emery , H. Marzo-Ortega. Infliximab in combination with methotrexate in the treatment of active ankylosing spondylitis. a double-blind randomised controlled trial using magnetic resonance imaging Abstract SAT 0089 EULAR 04
179. Singh G. A Cost Efficacy Analysis on Anti-TNF Therapy in Ankylosing Spondylitis Abstract 1625 ACR 2004
180. Cherouvim, E P.; Zintzaras, E ; Boki, K A.\*; Moutsopoulos, H M. ; Manoussakis, M N. Infliximab Therapy for Patients With Active and Refractory Spondyloarthropathies at the Dose of 3 mg/kg: A 20-Month Open Treatment. *Journal of Clinica Rheumatology*. 10(4): 162-168, August 2004.
181. Braun J, Baraliakos X, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Burmester G, Gromnica-Ihle E, Kellner H, Schneider M, Sorensen H, Zeidler H, Sieper J. Persistent clinical response to the anti-TNF-alpha antibody infliximab in patients with ankylosing spondylitis over 3 years. *Rheumatology (Oxford)*. 2005 May;44(5):670-6. Epub 2005 Mar 9.
182. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; 7: 77-88.
183. Galbraith R. A note on graphical presentation of estimated odds ratios from several clinical trials. *Stat Med* 1988; 7: 889-94.
184. Begg CB, Mazumbar M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics* 1994; 50: 1088-101.

## **GLOSARIO**

### **-A-**

ASAS: ankylosing spondylitis assesment study

ARe. artritis reactiva

Apso: artritis psoriásica

AEIIC: artritis de enterocolopatas inflamatorias.

AINES: antiinflamatorios no esteroideos.

AR: artritis reumatoide.

ASspiMRI: ankylosing spondylitis spinal magnetic resonante image.

ACR: American College of Rheumatology.

AAs: acontecimientos adversos.

ANAs: anticuerpos antinucleares.

AAB: aumento absoluto del beneficio.

ARB: aumento relativo del beneficio.

### **-B-**

BASDAI: Bath ankylosing spondylitis activity index.

BASFI: Bath ankylosing spondylitis functional index.

BASMI: Bath ankylosing spondylitis metrological index.

BASRI: Bath ankylosing spondylitis radiological index.

BR: Beneficio relativo.

### **-C-**

CD: Cluster de diferenciación.

CASPe: Programa de habilidades de lectura crítica en español.

CV: columna vertebral

CDAI: Crohn disease activity index

CLQ: Cloroquina.

**-D-**

DFI: Dougados funcional index

DC\_ART: Disease controlling – antirheumatic treatment

Dexa: Dual energy X absorption.

**-E-**

EA: Espondilitis anquilosante

ETN: Etanercept

EspA.: espondiloartropatías.

Eind: espondiloartropatías indiferenciadas.

ESSG: European spondyloarthropathies study group

EVA: Escala visual analógica.

EAC: ensayo aleatorizado controlado.

ECA: ensayo clínico aleatorizado

ECC: Ensayo clínico controlado

Ef.: efectos fijos

EII: enfermedad inflamatoria intestinal.

**-F-**

FNT: factor de necrosis tumoral

**-G-**

Gd: Gadolinio

Gl: grados de libertad

**-H-**

HLA: Complejo mayor de histocompatibilidad

HAQ: Health assesment questionnaire.

**-I-**

IL: Interleukina

ILAR: International league againts rheumatism

ITRS: infecciones del tracto respiratorio superior.

ITT: análisis por intención de tratar (intention-to-treat)

IC: intervalo de confianza.

ICAM: molécula de adhesión intercelular.

**-L-**

LT: linfocito T.

**-M-**

mRNA: RNA mensajero.

MTX: metotrexato.

m.: meses

MMP: metaloproteinasa de la matriz.

M\_CSF: factor estimulante de colonias de macrófagos.

**-N-**

NAD: número de articulaciones dolorosas.

NAT: número de articulaciones tumefactas.

**-O-**

OMERACT: Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials

OMS: Organización Mundial de la Salud.

**-P-**

PLB. ó PLBO: Placebo.

PCR: Proteína reactiva.

PASI: Psoriatic activity surface index

PMN: Polimorfonucleares.

**-Q-**

QoL: calidad de vida. (quality of life).

**-R-**

RSI: reacciones en sitio de inyección.

RR: Riesgo relativo.

Rx: radiografía.

Rx ap. anteroposterior.

Rx lat. lateral.

RM: resonancia magnética.

**-S-**

Sem: semana

SC: subcutánea (vía).

SM-ARD:symptom modifying antirheumatic drug

SASS: índice espinal de Stone

SER: Sociedad Española de Reumatología.

SF-36: Short form (cuestionario de calidad de vida).

STIR: short tau inversion recovery (proyección de RM)

SSZ: sulfasalazina.

**-T-**

Ttº: tratamiento.

TNF: tumor necrosis factor (factor de necrosis tumoral).

TGF: transforming growth factor.

TBC: tuberculosis

T1: proyección de RM.

TIMP: inhibidores de metaloproteinasas.

**-V-**

Vs: versus

VSG: velocidad de sedimentación globular.

VCAM: molécula de adhesión vascular celular.

VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular.

## ABSTRACT ACR 2005

Parte del resultado de esta tesis doctoral ha sido publicado como abstract en el 2005  
ACR/ARHP Annual Scientific Meeting

---

Title: Anti-TNFalpha Therapies for Treatment of Ankylosing Spondylitis. A Systematic Review and Meta-Analysis

Category: 30. Spondylarthropathies and psoriatic arthritis — treatment

Author(s): Elisa Muñoz-Gomariz, Juan M. Montilla, Pilar Font, Maria C. Muñoz-Villanueva, Eduardo Collantes-Estevez. Cordoba University, Cordoba, Spain

Presentation Number: 495

Poster Board Number: 495

PURPOSE: To determinate the evidence from clinical trials on the efficacy and toxicity of anti-TNF alpha for the treatment of ankylosing spondylitis (AS).

METHODS: We searched for 3 different anti-TNF Alfa (Infliximab, Etanercept and Adalimumab), currently used in humans as therapy in ankylosing spondylitis. Review was done by Medline, Embase and the Cochrane Controlled Trial Register for human randomized controlled trials (RCT) and controlled clinical trials up to December 2004. We also hand-searched reference lists and conference proceedings and consulted content experts. To be selected, the studies must to fulfil all followings conditions: 1) RCT comparing one therapy anti-TNF alpha versus placebo. 2) Diagnostic based on the Nueva York modified criteria by AS. 3) Response assessment by criteria ASAS (at least 20%).

RESULTS: Six studies were selected by meta-analysis (Braun 2002, Gorman 2002, Davis 2003, Brandt 2003, Calin 2004, Van der Heijde 2004) and considered of high methodological quality with a total of 779 patients, 452 patients in treatment group and 327 patients in control-placebo group. Results from different studies were collected in the period between 6 and 24 weeks. In Anti-TNF alpha treatment group, the ASAS20 response rate improvement was 61, 50 % and 22, 63 % in placebo group at 6-24 weeks. The relative benefit (RB) was 2, 73 (95 % CI 2, 20 to 3, 38), favourable to treatment group. The NNT (number needed to treat) was 3 (IC 95% 4 to 2). Adverse events were

more common in the anti-TNF alpha group, but withdrawal rates were similar to placebo (2, 65% vs. 0, and 61%).

**CONCLUSION:** Anti-TNF alpha therapy improves clinical outcomes with the assessment criteria ASAS20 at short term (6 to 24 weeks) treatment period of AS, compared to placebo; with an evidence level I and recommendation level A. Its adverse events in the same period are comparable to placebo. Long-term efficacy and toxicity remain to be established.