

# Tratamiento de las espondiloartritis en 2010. Uso de fármacos biológicos vs FAME en la EA

MORENO MORALES J

Hospital Universitario Santa María del Rosell - Cartagena

Correspondencia: Dr. Juan Moreno Morales - Hospital Universitario Santa María del Rosell - Paseo Alfonso XIII, s/n - Cartagena (Murcia)

✉ jmoreno\_morales@hotmail.com

## INTRODUCCIÓN

La Espondilitis Anquilosante (EA) es una enfermedad articular crónica, progresiva, que afecta fundamentalmente a la columna y las articulaciones sacroilíacas. La edad de aparición es característicamente la tercera década de la vida. La prevalencia se estima en torno a 0.55% de los sujetos de raza blanca, y está relacionada con la positividad para el complejo mayor de histocompatibilidad HLA-B27. Los pacientes con EA pueden desarrollar a lo largo del tiempo una progresión de la sintomatología dolorosa axial, discapacidad física, disminución de la calidad de vida e incremento del riesgo de comorbilidades. También pueden coexistir manifestaciones articulares periféricas (artritis, entesitis, dactilitis), así como manifestaciones extraarticulares (oftálmicas y digestivas, fundamentalmente).

El campo de las espondiloartritis (SpA) ha sufrido grandes avances en la última década, sin duda, relacionados con el advenimiento de nuevos tratamientos biológicos<sup>1</sup>.

El factor de necrosis tumoral (TNF) alfa tiene un papel fundamental en la enfermedad, demostrado por la eficacia de los bloqueadores del TNF-alfa en el tratamiento de la misma. La eficacia de los antagonistas del TNF-alfa (adalimumab, etanercept, infliximab) ha sido demostrada tanto en estudios a corto como a largo plazo<sup>2</sup>.

Junto a la disponibilidad de nuevas terapias, también se ha establecido la utilidad de la Resonancia Magnética (RM)

como una herramienta esencial para realizar un diagnóstico precoz, para facilitar el seguimiento de los pacientes y alcanzar un mejor entendimiento de la patología de la enfermedad. De la misma forma, la RM se ha empleado en la confección de nuevos criterios para el diagnóstico precoz (grupo ASAS)<sup>3</sup>.

Tradicionalmente, se han utilizado los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) para el control del proceso inflamatorio del esqueleto axial. El empleo de los AINE ha estado limitado por la intolerancia y los efectos adversos derivados de su uso. Otra limitación que presentan estos fármacos es que no controlan las manifestaciones extraarticulares de la enfermedad<sup>4</sup>. Hasta un 20% de los pacientes que son adecuadamente tratados con AINE mantienen una enfermedad articular axial activa.

Al contrario de lo que ocurre en la Artritis Reumatoide (AR), no disponemos del arsenal terapéutico constituido por los fármacos modificadores de enfermedad (FAME), ya que estos no resultan igual de eficaces en el control de la EA<sup>4</sup>, o bien no existen estudios que avalen su uso.

En este trabajo se ha realizado una revisión de la literatura, escogiendo aquellos artículos que, o bien son revisiones generales, o ensayos clínicos controlados, sobre el tratamiento de la EA. Finalmente, se recogen las recomendaciones del grupo ASAS para la clasificación (tabla 1) y el tratamiento con fármacos biológicos (tabla 2) de los pacientes con SpA.

## USO DE FAME EN EA

### Sulfasalacina

La sulfasalacina fue sintetizada en 1938 por la profesora Nanna Svartz (Suecia) con la intención de tratar la AR, obteniendo desde el inicio una mejoría en el 60% de sus pacientes con poliartritis; también se observaron buenos resultados en EA. Su mecanismo de acción no es totalmente conocido. Ejerce una respuesta inmunomoduladora, sugerida por la reducción del número de linfocitos T activados circulantes tras 12 semanas de tratamiento. Asimismo, reduce la activación de linfocitos B y disminuye significativamente los niveles de IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6<sup>5</sup> y TNF- $\alpha$  en pacientes con AR de menos de 1 año de duración.

Su beneficio en la AR está ampliamente contrastado, sin embargo es menos relevante en la EA. En un metaanálisis de Junmin Chen<sup>6</sup>, se recogen 11 publicaciones que comparan el uso de sulfasalacina frente a placebo en pacientes con EA (un total de 895 pacientes). De los resultados obtenidos, se concluye que sulfasalacina es eficaz en la reducción de la VSG y la rigidez matutina. Sin embargo, no tiene efectos beneficiosos frente a placebo en la mejoría de la función física, del dolor, movilidad espinal, entesitis o valoración global de la enfermedad.

En otro metaanálisis publicado por los mismos autores en la Base de datos Cochrane<sup>7</sup>, destacan dos trabajos, en los cuales sulfasalacina demuestra, frente a placebo, eficacia en la reducción de artralgiyas y

**TABLA 1**

CRITERIOS ASAS PARA LA CLASIFICACIÓN DE ESPONDILOARTRITIS AXIAL (SpA)

**Criterios de clasificación ASAS para la SpA**

- Deben ser aplicados en pacientes con dolor lumbar  $\geq 3$  meses de duración y edad de inicio  $\leq 45$  años:
- A) Sacroilitis en imagen  $+ \geq 1$  de las características de SpA.
- B) HLA B27 positivo  $+ \geq 2$  características de SpA (diferentes del HLA B27)

**Sacroilitis en imagen:**

- Inflamación activa en RM altamente sugestiva de sacroilitis asociada a SpA
- Sacroilitis radiológica definida, de acuerdo con los criterios modificados de New York

**Características de SpA:**

- Dolor lumbar inflamatorio
- Artritis
- Entesitis (talalgia)
- Uveítis
- Dactilitis
- Psoriasis
- Crohn/Colitis ulcerosa
- Buena respuesta a AINE
- Historia familiar de SpA
- HLA B27 positivo
- PCR elevada

artritis periféricas<sup>8,9</sup>. Un tercer estudio<sup>10</sup> muestra mejoría del dolor lumbar inflamatorio, expansión torácica, rigidez matutina, sensación de bienestar, test occipucio-pared, así como disminución de la VSG. Este beneficio se produce sobre todo en pacientes con menor evolución de la enfermedad y mayor afectación periférica. También se ha descrito cierta eficacia en la prevención de ataques recurrentes de uveítis anterior aguda.

**Metotrexato**

El uso del metotrexato, por sus efectos antiproliferativos, se remonta más de 50 años atrás para el tratamiento del

cáncer. En los últimos 20 años se ha convertido en el FAME de elección en el tratamiento inicial de la AR; además su uso está extendido en el tratamiento de otras enfermedades reumáticas.

El mecanismo de acción por el que actúa en dichos procesos no es completamente conocido. Sus efectos pueden derivar de la actividad antifolato, debida a la inhibición de la dihidrofolato reductasa y de otras enzimas folato reductasas. Asimismo, provoca una reducción de los niveles de IgG, IgM e IgA, inhibe la actividad de IL-1 (pero no su producción o secreción), reduce los niveles de IL-6, IL-8, del receptor soluble del TNF y del receptor soluble de IL-2<sup>5</sup>.

Sobre su uso en la EA, son escasos los estudios que avalen su eficacia en el control de la enfermedad. Aquellos trabajos que evalúan respuesta clínico-funcional<sup>11</sup> no encuentran beneficio significativo para los objetivos primarios de función física, dolor axial, movilidad espinal, dolor articular, entesitis, inflamación y sensibilidad a la presión, cambios radiológicos espinales y valoración global por parte del médico y del paciente. Sólo un trabajo<sup>12</sup> demostró que metotrexato fue superior a placebo, de forma significativa, en un 36% (RR 3.18, 95% IC 1.03 a 9.79). Esta respuesta global incluía una serie de variables (rigidez matutina, bienestar físico, BASDAI, BASFI, HAQ-S, y valoración global -médico y paciente-), que comparadas por separado no mostraban mejoría frente a placebo.

**Leflunomida**

Leflunomida es la última molécula sintética (FAME) aprobada para el uso en AR. Como el metotrexato, su mecanismo preciso de acción no es completamente conocido. Produce una reducción de la actividad de los linfocitos T. La leflunomida se emplea con éxito para el tratamiento de la AR, de varias manifestaciones del Lupus Eritematoso Sistémico, así como en el tratamiento de la Psoriasis y la Artropatía Psoriásica<sup>5</sup>.

A pesar de la eficacia demostrada en la Artropatía Psoriásica, el uso de leflunomida en EA no ha resultado útil. Un

estudio controlado, de 45 pacientes, durante 24 semanas<sup>13</sup>, que utilizó leflunomida (20 mg/día) frente a placebo, no encontró diferencia significativa respecto a la respuesta ASAS 20% (variable principal). En las variables secundarias (BASG, BASDAI, BASFI, dolor, BASMI, recuento articulaciones inflamadas, PCR y VSG) tampoco mostró diferencias significativas.

**USO DE FÁRMACOS BIOLÓGICOS EN EA**

**Infliximab**

El uso de infliximab en EA viene avalado desde el estudio pivotal (ASSERT), en el cual, producía una respuesta ASAS20 del 61.2%, frente al 19.2% del grupo placebo (P < 0.001). La respuesta clínica se producía ya desde la semana 2, y se mantenía a lo largo del estudio (24 semanas). Además, había una respuesta significativa en otros índices evolutivos como el BASDAI, BASFI, BASMI, expansión torácica y función física (SF-36)<sup>14</sup>.

Posteriormente, otros ensayos clínicos también han demostrado la eficacia mantenida del fármaco a 2 y 5 años, así como la seguridad del mismo en estos pacientes<sup>15,16</sup>. En varios estudios se ha constatado una mejoría significativa de las lesiones óseas inflamatorias que se observan en RM<sup>17</sup>, tanto a nivel sacroiliaco como vertebral, así como de parámetros de inflamación tales como VSG, PCR y niveles de Hb. Por otra parte, es conocido que en los ángulos vertebrales que muestran inflamación mediante RM, existe mayor probabilidad de que se desarrollen osteofitos que en las vértebras sin inflamación<sup>18</sup>; por lo tanto la mejoría de dichas lesiones parece crucial. También se ha constatado un incremento de la DMO vertebral y, en menor proporción, de cadera a los dos años de tratamiento<sup>19</sup>. Estudios de evolución radiológica a 4 años sugieren una tendencia al retraso evolutivo con respecto a cohortes no tratadas con anti-TNF, pero los datos no son absolutamente concluyentes<sup>20</sup>.

**Etanercept**

El receptor soluble del TNF $\alpha$ , etanercept, tiene una gran eficacia en el trata-

miento de las manifestaciones articulares de la EA<sup>21</sup>. Etanercept mostró una respuesta ASAS20 del 59% frente al 28% del grupo placebo ( $p < 0.0001$ ) en la semana 12. Esta respuesta siguió siendo significativa en la semana 24 (respuesta ASAS20 del 57% frente al 22% del grupo placebo,  $-p < 0.0001$ ). Mejoran también de forma significativa todos los componentes ASAS, los reactantes de fase aguda y la movilidad espinal. La respuesta clínica se inicia desde la semana 2, y se mantiene en las mediciones ASAS20, ASAS50 y ASAS70 a lo largo del estudio. También se ha constatado una respuesta del índice BASDAI y mejoría de la flexión espinal<sup>22</sup>. La mejoría de la EA y tolerabilidad del fármaco persisten en diversos estudios a los 2 años del tratamiento<sup>23</sup> y a las 192 semanas<sup>24</sup>. Asimismo, se ha observado regresión de las lesiones vertebrales inflamatorias detectadas mediante RM<sup>25</sup>. Sin embargo, los estudios de progresión radiológica efectuados a dos años de seguimiento no han podido demostrar un enlentecimiento evolutivo de la enfermedad<sup>26</sup>.

#### Adalimumab

La tercera molécula comercializada, aprobada para su uso en EA muestra una eficacia similar a las dos anteriores en cuanto a respuesta ASAS20<sup>27</sup>. En cuanto a resultados publicados a largo plazo<sup>2</sup>, adalimumab muestra, una tasa de seguimiento a dos años del 82.0%; con mejoría de las respuesta ASAS mantenida: 64.5% ASAS20, 50.6% ASAS40. Un 33.5% de los pacientes mantenía una "remisión parcial" ASAS. Durante el periodo de estudio, los componentes ASAS se mantuvieron o mejoraron. Esta respuesta mantenida también se refleja en el índice BASDAI (inicial 6.3; a los 2 años 2.4) y BASFI (inicial 5.2; a los 2 años 2.9). Posteriormente, en otros estudios se ha descrito que la mejoría se mantiene también a los 3 años con respecto a la función física (BASFI y SF-36), actividad de la enfermedad (BASDAI) y calidad de vida relacionada con la salud (ASQOL). Aunque los pacientes que mejor responden son los más

jóvenes, con mayores niveles de PCR y HLA B27 positivos, también mejoran igualmente los pacientes con enfermedad avanzada e incluso los que sufren fusión completa del raquis. Adalimumab mejora la capacidad laboral de los pacientes, disminuye la frecuencia de brotes de uveítis aguda y disminuye las lesiones inflamatorias vertebrales y sacroilíacas observadas en RM a las 12 y 52 semanas de tratamiento. Estudios realizados a dos años tampoco han demostrado enlentecimiento de la evolución radiológica<sup>28</sup>. El estudio ATLAS se diseñó para hacer seguimiento de los pacientes durante 5 años, por lo cual en los próximos años continuará ofreciendo datos en cuanto a eficacia (clínica y radiológica), así como seguridad a largo plazo.

#### Golimumab

Golimumab, un nuevo anticuerpo monoclonal anti-TNF $\alpha$ , estudiado en AR, y cuya comercialización en nuestro país es inminente, ha mostrado su eficacia en Artropatía Psoriásica<sup>29</sup> y en EA<sup>30</sup>. Los resultados del estudio GO-RAISE<sup>30</sup> son similares a los de sus predecesores en el bloqueo del TNF- $\alpha$ , mostrando una tasa de respuesta ASAS20, tras la semana 14, del 59.4% en el grupo Golimumab 50 mg; 60.0% en el grupo Golimumab 100 mg; y 21.8% en el grupo placebo, ( $P < 0.001$ ).

En la semana 24 del estudio se observó una respuesta ASAS40 en el 43.5% (Golimumab 50 mg), 54.3% (Golimumab 100 mg), y 15.4% (placebo) de los pacientes.

Los pacientes en tratamiento con Golimumab mostraron mejoría significativa en los componentes mental y físico del SF-36, el Jenkins Sleep Evaluation Questionnaire score, BASDAI, y BASFI, pero no en el BASMI.

#### Anakinra

Anakinra es un antagonista del receptor de IL-1 que ha mostrado eficacia en el tratamiento de la AR. En el campo de la EA se han llevado a cabo dos estudios que podemos resumir como escasos en cuanto a número de pacientes y contra-

ditorios en cuanto a resultados. En el primero de ellos<sup>31</sup>, de tan sólo 9 pacientes y 3 meses de duración, se obtiene una mejoría en los medidores BASFI ( $p = 0.021$ ), BASDAI ( $p = 0.028$ ), ASQoL ( $p = 0.011$ ), PCR ( $p = 0.036$ ) y VSG ( $p = 0.008$ ). Del total de 9 pacientes, 6 (67%) alcanzaron respuesta ASAS20. En este estudio además se realizó una medición mediante RM de las zonas de entesitis espinal/osteítis, hallando que de las 38 regiones examinadas, 23 (61%) mejoraron o remitieron completamente. El otro estudio publicado<sup>32</sup>, incluye 20 pacientes, tratados y seguidos durante 24 semanas. Los resultados son mucho más modestos, encontrando respuesta ASAS20 en 5 pacientes (25%), ASAS40 en cuatro (20%), y ASAS70 en dos pacientes (10%). No se encontraron cambios significativos en cuanto a los niveles de PCR, ni mejoría en la media de puntuación mediante RM (afectación vertebral y sacroilíacas).

#### AFECTACION EXTRAARTICULAR

Las manifestaciones extraarticulares tales como uveítis, psoriasis o enfermedad inflamatoria intestinal están presentes (o han ocurrido en algún momento evolutivo) en el 40-50% de los pacientes con EA<sup>3</sup>. Los tres anti-TNF $\alpha$  comercializados hasta el momento, difieren en cuanto a la eficacia sobre dichas manifestaciones. Los dos anticuerpos monoclonales (adalimumab e infliximab) han demostrado eficacia en el tratamiento de la enfermedad de Crohn, e infliximab ha mostrado eficacia en la Colitis Ulcerosa; mientras que etanercept no ha mostrado este efecto en las enfermedades intestinales inflamatorias<sup>33</sup>.

En otro metaanálisis de ensayos clínicos de pacientes con EA tratados con infliximab y etanercept, ambos fármacos redujeron la incidencia de uveítis anterior, pero infliximab resultó más efectivo<sup>34</sup>. Adalimumab también se ha mostrado eficaz en la disminución de episodios agudos de uveítis anterior<sup>35</sup>.

Por otra parte, los tres agentes referidos resultan eficaces en el control de las manifestaciones cutáneas de psoriasis.

TABLA 2

RECOMENDACIONES ASAS PARA EL USO DE ANTI-TNF ALFA EN PACIENTES CON EA (Adaptado de *First update of the international ASAS consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2006; 65:316-320*).

## CRITERIOS DE SELECCIÓN DE PACIENTES

## A) Diagnóstico

- Pacientes que cumplen los criterios modificados de New York para EA definida (1984):
  - a) Sacroilitis, grado  $\geq$  II bilateral o grado III a IV unilateral.
  - b) Criterios clínicos (2 de los 3 siguientes): dolor lumbar y rigidez durante más de tres meses, que mejora con el ejercicio, pero no se alivia con el reposo; limitación de la movilidad lumbar en los planos sagital y frontal; limitación de la expansión del tórax respecto a los valores normales correlacionados por edad y sexo.

B) Enfermedad activa  $\geq$  4 semanas

BASDAI  $\geq$  4 (0-10) y una opinión experta

## C) Fracaso del tratamiento con AINE y FAME

- Todos los pacientes deben haber llevado un adecuado régimen terapéutico con al menos 2 AINE: a) durante al menos 3 meses a la máxima dosis recomendada o tolerada si no existen contraindicaciones; b) tratamiento menos de 3 meses si este fuese suspendido por intolerancia, toxicidad o contraindicaciones.
- Pacientes con manifestaciones puramente axiales no tienen la obligación de tomar FAME antes de iniciar tratamiento con anti-TNF alfa.
- Pacientes con monoartritis periférica sintomática deberían haber tenido una insuficiente respuesta al menos a una infiltración local con esteroides, si hay indicación.
- Pacientes con artritis periférica persistente deben haber seguido un régimen de tratamiento con sulfasalacina durante al menos 4 meses a dosis habituales o a dosis máximas toleradas hasta que exista contraindicación o intolerancia. Un tratamiento de menor duración sólo se justificaría por intolerancia, toxicidad o contraindicación.
- Pacientes con entesitis sintomática deben haber fallado al tratamiento local apropiado.

## Criterios de respuesta

- Mejoría del BASDAI del 50% o más de 20 mm (EVA 0-100 mm) y valoración experta a favor de continuar el tratamiento anti-TNF. Intervalos de evaluación entre 6 y 12 semanas.

de las recomendaciones. Los resultados se presentaron a los miembros del grupo ASAS en 2 sesiones, de cuyas discusiones y votaciones surgieron los cambios que se sugieren.

- La recomendación sobre el diagnóstico se extiende a “pacientes que cumplen los criterios modificados de New York o los criterios ASAS (tabla 2) para SpA axial”. Estos últimos criterios aceptan el que la RM puede ser usada para definir la sacroilitis desde el punto de vista de la imagen, permitiendo un diagnóstico más precoz.

- Una respuesta inadecuada a AINE es definida si al menos 2 AINE son ineficaces (o no se toleran) por un periodo total de 4 semanas (anteriormente se consideraban 3 meses). El tratamiento previo con sulfasalacina en pacientes con afectación predominantemente periférica ya no es obligatorio. De todas formas, pacientes con afectación predominantemente periférica “deberían normalmente haber tenido un adecuado régimen con FAME, preferiblemente sulfasalacina”. En pacientes con afectación axial pura no es obligado prescribir FAME antes de iniciar la terapia anti-TNF $\alpha$ .

- El nivel y la evaluación de la respuesta no se modifican, pero el periodo para evaluar la respuesta se ha extendido al menos a 12 semanas de tratamiento.

Con la actualización de las recomendaciones ASAS se da la opción de incluir pacientes en estadios precoces de la enfermedad (con sacroilitis en RM, pero sin daño estructural en radiografías). Además, los requisitos de tratamientos previos han disminuido, tanto en la duración del tratamiento con AINE, como en la obligatoriedad previa de tratamiento con sulfasalacina en pacientes con afectación periférica. Todo ello persigue el objetivo de disminuir el daño estructural y la limitación funcional irreversible de la EA.

## CONCLUSIONES

Se puede concluir, revisada la literatura existente, que para el tratamiento de la EA no disponemos del arsenal tera-

RECOMENDACIONES ASAS SOBRE EL USO DE ANTI-TNF  $\alpha$  EN PACIENTES CON EA

En base a la evidencia actual de la eficacia y efectos adversos de los tratamientos disponibles para la EA, el panel de expertos del grupo ASAS (Assessment in Ankylosing Spondylitis) ha elaborado un consenso para el uso de agentes anti-TNF $\alpha$  en la EA. Existe una primera actualización<sup>36</sup> de 2006 (tabla 1), y otra más reciente del año 2009

(73rd Annual Scientific Meeting of the American College of Rheumatology, Philadelphia)<sup>37</sup>. Estas recomendaciones están basadas en una revisión de la literatura existente desde 2005, y en una encuesta realizada a 787 reumatólogos en 13 países de Europa, Asia, Oriente Medio, Sudamérica, y Canadá; en ella se preguntaba acerca del acuerdo conceptual con las recomendaciones actuales y el nivel de aplicación en la práctica, así como las barreras en la aplicación

péutico que constituyen los FAME en la AR. Tan sólo la sulfasalacina dispone de estudios de suficiente calidad como para avalar su uso en pacientes de poco tiempo de evolución y con afectación fundamentalmente periférica.

Los anti-TNF $\alpha$  han demostrado una buena eficacia en el control de la afectación axial y periférica, así como en el tratamiento de la uveítis y de la enfermedad inflamatoria intestinal (sobretudo infliximab y adalimumab). Su empleo produce un beneficio clínico desde las primeras semanas, y que se mantiene a lo largo del tiempo, en los parámetros de actividad inflamatoria y capacidad funcional.

Al disponer de avanzadas técnicas de imagen (RM), podemos realizar un diagnóstico más precoz del proceso, así como valorar la efectividad de los diversos tratamientos de los que disponemos en la actualidad.

#### BIBLIOGRAFIA.

- 1.- J Sieper, M Rudwaleit, X Baraliakos, J Brandt, J Braun, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68 (suppl II): ii1-ii44.
- 2.- Van der Heijde D, M H Schiff, J Sieper, et al. Adalimumab effectiveness for the treatment of ankylosing spondylitis es maintained for up to 2 years: long-term results from the ATLAS trial. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 922-929.
- 3.- Joachim Sieper. Developments in the scientific and clinical understanding of the spondyloarthritides. *Arthritis Research & Therapy* 2009, 11:208.
- 4.- J Zochling, D van der Heijde, M Dougados, J Braun. Current evidence for the management of ankylosing spondylitis: a systematic literature review for the ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65: 423-432.
- 5.- E D Harris, Ralph C, Budd, Gary S. Firestein, et al. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. Seventh edition 2005.
- 6.- Chen J, Liu C. Is sulfasalazine effective in ankylosing spondylitis? A systematic review of randomized controlled trials. *J Rheumatol*. 2006; 33: 722-31.
- 7.- Junmin Chen, Chao Liu, Junfang Lin. Sulfasalazine for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Apr 18;(2):CD004800
- 8.- Clegg DO, Reda DJ, Abdellatif M. Comparison of sulfasalazine and placebo for the treatment of axial and peripheral articular manifestations of the seronegative spondyloarthropathies: a Department of Veterans Affairs cooperative study. *Arthritis Rheum*. 1999; 42: 2325-9.
- 9.- Kirwan J, Edwards A, Huitfeldt B, Thompson P, Currey H. The course of established ankylosing spondylitis and the effects of sulphasalazine over 3 years. *Br J Rheumatol*. 1993; 32: 729-33.
- 10.- Nissilä M, Lehtinen K, Leirisalo-Repo M, Luukkainen R, Mutru O, Yli-Kerttula U. Sulfasalazine in the treatment of ankylosing spondylitis. A twenty-six-week, placebo-controlled clinical trial. *Arthritis Rheum*. 1988; 31: 1111-6.
- 11.- Chen J, Liu C, Lin J. Methotrexate for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Oct 18;(4):CD004524
- 12.- González-López L, García-González A, Vázquez-Del-Mercado M, Muñoz-Valle JF, Gámez-Nava JI. Efficacy of methotrexate in ankylosing spondylitis: a randomized, double blind, placebo controlled trial. *J Rheumatol*. 2004; 31: 1568-74.
- 13.- van Denderen JC, van der Paardt M, Nurmohamed MT, de Ryck YM, Dijkmans BA, van der Horst-Bruinsma IE. Double blind, randomised, placebo controlled study of leflunomide in the treatment of active ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2005; 64: 1761-4.
- 14.- van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, et al. Efficacy and Safety Of Infliximab in Patients With Ankylosing Spondylitis: Results of a Randomized, Placebo-Controlled Trial (ASSERT). *Arthritis Rheum* 2005; 52: 582-591.
- 15.- Braun J, Deodhar A, Dijkmans B, Geusens P, Sieper J, Williamson P, Xu W, Visvanathan S, Baker D, Goldstein N, van der Heijde D, and the Ankylosing Spondylitis Study for the Evaluation of Recombinant Infliximab Therapy Study Group. Efficacy and Safety of Infliximab in Patients With Ankylosing Spondylitis Over a Two-Year Period. *Arthritis Rheum (Arthritis Care & Research)*. 2008; 59: 1270-1278.
- 16.- Braun J, Baraliakos X, Listing J, et al. Persistent clinical efficacy and safety of anti-tumour necrosis factor alpha therapy with infliximab in patients with ankylosing spondylitis over 5 years: evidence for different types of response. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 340-5.
- 17.- Barkham N, Keen HI, Coates LC, et al. Clinical and imaging efficacy of infliximab in HLA-B27-Positive patients with magnetic resonance imaging-determined early sacroiliitis. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 946-54.
- 18.- Maskymowych WP, Chiowchanwisawakit P, Clare T, Pedersen SJ, Oestergaard M, Lambert RG. Inflammatory lesions of the spine on magnetic resonance imaging predict the development of new syndesmophytes in ankylosing spondylitis: evidence of a relationship between inflammation and new bone formation. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 93-102.
- 19.- Visvanathan S, van de Heijde D, Deodhar A, Wagner C, Baker DG, Han J, Braun J. Effects of infliximab on markers of inflammation and bone turnover and associations with bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 175-82.
- 20.- Baraliakos X, Listing J, Brandt J, Haibel H, Rudwaleit M, Sieper J, Braun J. Radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis after 4 yrs of treatment with the anti-TNF-alpha antibody infliximab. *Rheumatology (Oxford)*. 2007; 46: 1450-3.
- 21.- John C. Davis, Jr., van der Heijde D, Braun J, Dougados M, Cush J, Clegg DO, Kivitz A, Fleischmann R, Inman R, and Tsuji W, for the Enbrel Ankylosing Spondylitis Study Group. Recombinant Human Tumor Necrosis Factor Receptor (Etanercept) for Treating Ankylosing Spondylitis A Randomized, Controlled Trial. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 3230-36.
- 22.- Calin A, Dijkmans B, Emery P, et al. Outcomes of a multicentre randomised clinical trial of etanercept to treat ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1594-1600.
- 23.- Dijkmans B, Emery P, Hakala M, et al. Etanercept in the longterm treatment of patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2009; 36: 1256-64.
- 24.- Davis JC Jr, van der Heijde D, Braun J, et al. Efficacy and safety of up to 192 weeks of etanercept therapy in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 346-52.
- 25.- Baraliakos X, Davis J, Tsuji W, Braun J. Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis before and after therapy with the tumor necrosis factor alpha receptor fusion protein etanercept. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1216-23.
- 26.- van der Heijde D, Landewé R, Einstein S, Ory P, Vosse D, Ni L, Lin SL, Tsuji W, Davis JC Jr. Radiographic progression of ankylosing spondylitis after up to two years of treatment with etanercept. *Arthritis Rheum*. 2008; 58: 1324-31.
- 27.- van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, Sieper J, Dijkman BA, Braun J, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2136-46

28.- van der Heijde D, Salonen D, Weissman BN, Landewé R, Maksymowych WP, Kupper H, Ballal S, Gibson E, Wong R; Canadian (M03-606) study group; ATLAS study group. Assessment of radiographic progression in the spines of patients with ankylosing spondylitis treated with adalimumab for up to 2 years. *Arthritis Res Ther.* 2009;11: R127.

29.- Kavanaugh A, McInnes I, Mease P, Krueger GG, Gladman D, Gomez-Reino JJ, et al. Golimumab, a new human, TNF- $\alpha$  antibody administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: 24-week efficacy and safety results of the randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 976-86.

30.- Inman RD, Davis JC Jr, Heijde D, Diekmann L, Sieper J, Kim SI, Mack M, Han J, isvanathan S, Xu Z, Hsu B, Beutler A, Braun J. Efficacy and safety of golimumab in Patients with ankylosing spondylitis: results

of a randomized, double-blind, placebo controlled, phase III trial. *Arthritis Rheum.* 2008; 58: 3402-12.

31.- A L Tan, H Marzo-Ortega, P O'Connor, A Fraser, P Emery, D McGonagle. Efficacy of anakinra in active ankylosing spondylitis: a clinical and magnetic resonance imaging study. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:1041-1045.

32.- Haibel H, Rudwaleit M, Listing J, Sieper J. Open label trial of anakinra in active ankylosing spondylitis over 24 weeks *Ann Rheum Dis.* 2005; 64: 296-8.

33.- Braun J, Baraliakos X, Listing J, Davis J, van der Heijde D, Haibel H, Rudwaleit M, Sieper J. Differences in the incidence of flares or new onset of inflammatory bowel diseases in patients with ankylosing spondylitis exposed to therapy with anti-tumor necrosis factor alpha agents. *Arthritis Rheum.* 2007; 57: 639-47.

34.- Braun J, Baraliakos X, Listing J, Sieper J. Decreased incidence of anterior uveitis in

patients with ankylosing spondylitis treated with the anti-tumor necrosis factor agents infliximab and etanercept. *Arthritis Rheum.* 2005; 52: 2447-51.

35.- Rudwaleit M, Rødevand E, Holck P, Vanhoof J, Kron M, Kary S, Kupper H. Adalimumab effectively reduces the rate of anterior uveitis flares in patients with active ankylosing spondylitis: results of a prospective open-label study. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68: 696-701.

36.- J Braun, J Davis, M Dougados, J Sieper, S van der Linden, D van der Heijde, for the ASAS working group. First update of the international ASAS consensus statement for the use of anti-TNF afents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 316-320.

37.- van der Heijde D, et all. Update of the ASAS Recommendations On the Use of TNF-Blockers in Ankylosing Spondylitis. ACR Scientific meeting 2009.

## Boletín de suscripción



Apreciado lector. Si Usted no es socio de la Sociedad Valenciana de Reumatología y desea recibir puntualmente nuestra revista rellene, por favor, el presente boletín de suscripción.

### Datos del suscriptor

Nombre ..... Apellidos .....

Especialidad .....

Centro de trabajo .....

Ciudad ..... Provincia .....

Teléfono de trabajo ..... E-mail .....

### Dirección de envío de la revista

Nombre ..... Apellidos .....

Dirección .....

Ciudad ..... Provincia ..... Código postal .....

### Cupón de suscripción

Sí, deseo suscribirme a la revista de la Sociedad Valenciana de Reumatología durante un año (2 números), al precio de 25 euros.

### Forma de pago

Transferencia bancaria a la c/c de la Sociedad Valenciana de Reumatología:  
La Caixa, c/c. n°: 2100 2764 72 0200053485

Fecha y firma .....

Enviar fotocopia de esta página a la siguiente dirección:  
Sociedad Valenciana de Reumatología  
(Suscripción Revista Valenciana de Reumatología)  
Avda de la Plata, n° 20  
46013 Valencia