

# GOBIERNO FEDERAL



SALUD

SEDENA

SEMAR

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA **GPC**

## Uso de Terapia Biológica en **ESPONDILITIS ANQUILOSANTE** del Adulto

### Evidencias y Recomendaciones

Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica: **IMSS-356-09**

CONSEJO DE  
SALUBRIDAD GENERAL



Vivir Mejor

Av. Paseo de La Reforma #450, piso 13,  
Colonia Juárez, Delegación Cuauhtémoc, CP 06600, México, D. F.  
[www.cenetec.salud.gob.mx](http://www.cenetec.salud.gob.mx)

Publicado por CENETEC  
© Copyright CENETEC

Editor General  
Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud

Esta Guía de Práctica Clínica fue elaborada con la participación de las instituciones que conforman el Sistema Nacional de Salud, bajo la coordinación del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Los autores han hecho un esfuerzo por asegurarse que la información aquí contenida sea completa y actual, por lo que asumen la responsabilidad editorial por el contenido de esta guía, que incluye evidencias y recomendaciones, y declaran que no tienen conflicto de intereses.

Las recomendaciones son de carácter general, por lo que no definen un curso único de conducta en un procedimiento o tratamiento. Las recomendaciones aquí establecidas, al ser aplicadas en la práctica, podrían tener variaciones justificadas con fundamento en el juicio clínico de quien las emplea como referencia, así como en las necesidades específicas y preferencias de cada paciente en particular, los recursos disponibles al momento de la atención y la normatividad establecida por cada Institución o área de práctica.

Este documento puede reproducirse libremente sin autorización escrita, con fines de enseñanza y actividades no lucrativas, dentro del Sistema Nacional de Salud.

Deberá ser citado como: Guía de Práctica Clínica **Uso de Terapia Biológica en Espondilitis Anquilosante del Adulto**, México; Secretaría de Salud, 2009

Esta guía puede ser descargada de Internet en: [www.cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html](http://www.cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html)

## CIE 10 M45X Espondilitis anquilosante GPC: Uso de Terapia Biológica en Espondilitis Anquilosante del Adulto

### AUTORES Y COLABORADORES

**Coordinadores:**

Antonio Barrera Cruz	Medicina Interna/Reumatología	División de Excelencia Clínica Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad
----------------------	-------------------------------	--

**Autores:**

Rosa Elena Prieto Parra	Reumatólogo	UMAE Centro Médico Nacional de Occidente Guadalajara Jalisco
-------------------------	-------------	--

Lucero Mendoza Salazar	Reumatólogo	Hospital General de Zona 29 Delegación 2 Norte
------------------------	-------------	--

Miguel Ángel Rivera Viñas	Reumatólogo	Hospital General Regional 1 Veracruz
---------------------------	-------------	--------------------------------------

**Validación Interna:**

Jorge Iván Gámez Nava	Reumatólogo	Investigador Titular Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica IMSS Hospital de Especialidades CMNO Guadalajara Jalisco
-----------------------	-------------	--

Laura González López	Reumatólogo	Médico Adscrito al Hospital General Regional 110, IMSS
----------------------	-------------	--

## ÍNDICE

AUTORES Y COLABORADORES .....	3
1. CLASIFICACIÓN .....	5
2. PREGUNTAS A RESPONDER EN ESTA GUÍA .....	6
3. ASPECTOS GENERALES.....	7
3.1 ANTECEDENTES.....	7
3.1 JUSTIFICACIÓN .....	8
3.3 PROPÓSITO .....	9
3.4 OBJETIVOS DE ESTA GUÍA.....	9
3.5 DEFINICIÓN.....	9
4. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES.....	10
4.1 GENERALIDADES.....	11
4.1.1 IMPORTANCIA DE UN DIAGNÓSTICO TEMPRANO .....	11
4.1.1.1 EVALUACIÓN CLÍNICA Y OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO.....	11
4.1.1.2 INDICACIONES PARA EL USO DE TERAPIA BIOLÓGICA CON AGENTES ANTI-TNF ALFA EN EA .....	16
4.1.1.3 EFICACIA Y SEGURIDAD DE ETANERCEPT EN EL TRATAMIENTO DE LA ESPONDILITIS ANQUILOSANTE .....	18
4.1.1.4. EFICACIA Y PERFIL DE SEGURIDAD CON INFLIXIMAB EN EL TRATAMIENTO DE LA ESPONDILITIS ANQUILOSANTE .....	23
4.1.1.5 EFICACIA Y PERFIL DE SEGURIDAD DE ADALIMUMAB EN EL TRATAMIENTO DE LA ESPONDILITIS ANQUILOSANTE .....	30
4.1.1.6 COSTO-EFECTIVIDAD DE ETANERCEPT, INFLIXIMAB Y ADALIMUMAB EN EL TRATAMIENTO DE LA EA .....	34
4.2 SEGURIDAD.....	35
4.2.1 CONTRAINDICACIONES DEL USO DE TERAPIA BIOLÓGICA CON ANTI-TNF Y RIESGO DE INFECCIÓN.....	35
4.2.1.1 CAUSAS DE SUSPENSIÓN DE LOS AGENTES ANTI-TNF A .....	38
4.3 EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA A AGENTES ANTI-TNF A .....	39
4.3.1 PREDICTORES DE RESPUESTA .....	39
4.4 CRITERIOS DE REFERENCIA .....	42
4.4.1 TÉCNICO-MÉDICOS .....	42
4.4.1.1 REFERENCIA AL SEGUNDO NIVEL DE ATENCIÓN .....	42
4.5 VIGILANCIA Y SEGUIMIENTO.....	42
4.5.1 COMORBILIDAD Y COMPLICACIONES .....	42
5. ANEXOS.....	45
5.1 PROTOCOLO DE BÚSQUEDA .....	45
5.2 SISTEMAS DE CLASIFICACIÓN DE LA EVIDENCIA Y FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN .....	46
5.3 CLASIFICACIÓN O ESCALAS DE LA ENFERMEDAD.....	50
5.4 MEDICAMENTOS .....	54
5.5 ALGORITMO .....	55
6. GLOSARIO.....	56
7. BIBLIOGRAFÍA.....	57
8. AGRADECIMIENTOS .....	62
9. COMITÉ ACADÉMICO. ....	63
10. DIRECTORIO SECTORIAL Y DEL CENTRO DESARROLLADOR.....	64
11. COMITÉ NACIONAL DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA.....	65

## 1. CLASIFICACIÓN

Catálogo Maestro: <b>IMS-356-09</b>	
<b>PROFESIONALES DE LA SALUD</b>	Médico Internista, Reumatólogo
<b>CLASIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD</b>	CIE10 M45X Espondilitis anquilosante
<b>CATEGORÍA DE GPC</b>	Segundo y Tercer Nivel de Atención <span style="float: right;">Tratamiento</span>
<b>USUARIOS POTENCIALES</b>	Personal de salud en formación, Médico Internista, Reumatólogo, Traumatología y Ortopedia
<b>POBLACIÓN BLANCO</b>	Hombres y mujeres > 18 años
<b>FUENTE DE FINANCIAMIENTO/ PATROCINADOR</b>	Instituto Mexicano del Seguro Social
<b>INTERVENCIONES Y ACTIVIDADES CONSIDERADAS</b>	Prueba de tuberculina (PPD), Radiografía simple PA de tórax, Biometría hemática completa, Velocidad de sedimentación globular, Química sanguínea (glucosa, creatinina, transaminasas, albúmina, Proteína C reactiva (PCR), Anticuerpos antinucleares y anti DNA, Panel de hepatitis B y C (en pacientes de alto riesgo), Evaluación de alteraciones de la salud mental, Ejercicio, Apoyo psicológico. Fármacos: etanercept, infliximab, adalimumab
<b>IMPACTO ESPERADO EN SALUD</b>	Incremento en la detección y referencia oportuna de pacientes candidatos a tratamiento con anti-TNF Mejorar la calidad de vida, prevenir la progresión del daño radiológico. Satisfacción con la atención. Actualización médica. Uso razonado de agentes anti-TNF
<b>METODOLOGÍA</b>	Definición el enfoque de la GPC Elaboración de preguntas clínicas Métodos empleados para colectar y seleccionar evidencia Protocolo sistematizado de búsqueda Revisión sistemática de la literatura Búsquedas de bases de datos electrónicas Búsqueda de guías en centros elaboradores o compiladores Búsqueda manual de la literatura Número de Fuentes documentales revisadas: 103 Guías seleccionadas: 6 del período 2000-2010 ó actualizaciones realizadas en este período Revisiones sistemáticas y meta-análisis: 3 Evaluaciones económicas: 2 Ensayos clínicos:42 Estudios de cohorte, casos y controles y transversales:32 Revisiones narrativas, consensos, libros, editoriales: 18 Validación del protocolo de búsqueda por la División de Excelencia Clínica de la Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad del Instituto Mexicano del Seguro Social Adopción de guías de práctica clínica Internacionales: Selección de las guías que responden a las preguntas clínicas formuladas con información sustentada en evidencia Construcción de la guía para su validación Respuesta a preguntas clínicas por adopción de guías Análisis de evidencias y recomendaciones de las guías adoptadas en el contexto nacional Respuesta a preguntas clínicas por revisión sistemática de la literatura y gradación de evidencia y recomendaciones Emisión de evidencias y recomendaciones * Ver Anexo 1
<b>MÉTODO DE VALIDACIÓN</b>	Validación del protocolo de búsqueda Método de Validación de la GPC: Validación por pares clínicos Validación Interna: Instituto Mexicano del Seguro Social/Delegación o UMAE/Unidad Médica Prueba de Campo: Instituto Mexicano del Seguro Social/Delegación o UMAE/Unidad Médica Revisión externa :
<b>CONFLICTO DE INTERES</b>	Todos los miembros del grupo de trabajo han declarado la ausencia de conflictos de interés en relación a la información, objetivos y propósitos de la presente Guía de Práctica Clínica
<b>REGISTRO Y ACTUALIZACIÓN</b>	REGISTRO <b>IMS-356-09</b> FECHA DE ACTUALIZACIÓN a partir del registro 2 años

PARA MAYOR INFORMACIÓN SOBRE LOS ASPECTOS METODOLÓGICOS EMPLEADOS EN LA CONSTRUCCIÓN DE ESTA GUÍA PUEDE CONTACTAR AL CENETEC A TRAVÉS DEL PORTAL: [WWW.CENETEC.SALUD.GOB.MX](http://WWW.CENETEC.SALUD.GOB.MX)

## 2. PREGUNTAS A RESPONDER EN ESTA GUÍA

1. ¿Cuál es el objetivo del tratamiento en Espondilitis Anquilosante?
2. ¿Cuál es la indicación para el uso de los agentes anti-TNF  $\alpha$  (etanercept, infliximab y adalimumab) en el tratamiento del paciente adulto con diagnóstico establecido de espondilitis anquilosante?
3. ¿Cuáles son los factores que predicen la respuesta clínica al uso de anti-TNF  $\alpha$  (etanercept, infliximab y adalimumab)?
4. ¿Cuál es la eficacia de etanercept, infliximab y adalimumab para mejorar la calidad de vida, limitar la progresión radiológica y lograr la remisión de la enfermedad?
5. ¿Cuál es la eficacia de los agentes anti-TNF  $\alpha$  en combinación con metotrexato para lograr la remisión de la enfermedad?
6. ¿Cuál es la efectividad clínica y el costo-efectividad de etanercept, infliximab y adalimumab en el tratamiento de la espondilitis anquilosante?
7. ¿Cuál es el perfil de seguridad de etanercept, infliximab y adalimumab en el tratamiento del paciente adulto con EA?
8. ¿Cuál es la eficacia y qué factores deben de considerarse para el reinicio de un mismo agente anti-TNF  $\alpha$  o el cambio (switch) por otro en el tratamiento del paciente adulto con EA?
9. ¿Cuáles son las contraindicaciones para el uso de terapia biológica con agentes anti-TNF  $\alpha$ ?

### 3. ASPECTOS GENERALES

#### 3.1 ANTECEDENTES

La espondilitis anquilosante (EA) es una enfermedad sistémica inflamatoria crónica de etiología desconocida, que se asocia significativamente al antígeno de histocompatibilidad HLA-B27. Afecta primariamente al esqueleto axial (columna vertebral y articulación sacroiliaca) y a las entesis. Puede involucrar articulaciones periféricas y asociarse con manifestaciones extraarticulares, entre las que se incluyen: uveítis anterior no granulomatosa, inflamación aguda o crónica inespecífica de la mucosa o submucosa del íleon, yeyuno o colón, trastornos del ritmo cardíaco y valvulopatía aórtica (Braun J, 1998/Mease PJ, 2008)

Se caracteriza por dolor lumbar inflamatorio debido a sacroiliitis y espondilitis. Aproximadamente un 40% de los pacientes desarrollarán artritis periférica, particularmente de las articulaciones de miembros pélvicos (ESPOGUIA, 2009). Las consecuencias de la actividad espinal incluyen formación de sindesmofitos, rigidez y anquilosis espinal con un incremento en el riesgo de fracturas de la columna vertebral. (Burgos-Vargas R, 2009/ Braun J, 2009/ Braun J 1998)

La EA afecta con mayor frecuencia al sexo masculino (relación hombre:mujer 3:1) y se presenta habitualmente durante la adolescencia y en el adulto, principalmente entre los 25 y 30 años de edad (Keat A, 2005). En la población mexicana, el inicio de los síntomas se ubica entre los 15 y 25 años de edad. (Burgos-Vargas R, 1989)

En países europeos, la incidencia anual ajustada por sexo se encuentra entre 1.55 y 6.6 (hombres 2.4 a 11.7; mujeres 0.5 a 8.2) y la prevalencia entre 0.23 y 1.8 (hombres 0.4 a 2.7; mujeres 0.04 a 1) por 100,000 habitantes (Akkoc N, 2006), mientras que en Estados Unidos de Norteamérica la incidencia es de 7 a 9 por 100,000 y la prevalencia ajustada por edad y sexo es de 200 casos por 100,000. (Carbone LD, 1992). Se estima que entre 0.5 y el 1% de los portadores del antígeno HLA-B27 en cualquier país tiene espondilitis anquilosante, en México la prevalencia de este marcador es de 5% (Fraga A 1979/Arellano J, 1984) por lo que se estima que en nuestro país podría haber entre 4,160 a 93,600 pacientes con espondilitis anquilosante (Burgos-Vargas R, 2009)

Es importante destacar, el carácter progresivo de esta enfermedad, observándose periodos de exacerbación y remisión, lo que implica una gran variabilidad en cuanto al curso de la EA. Existe evidencia de que la progresión de esta enfermedad, es más intensa durante los primeros diez años y que puede permanecer activa durante más décadas. (Braun J, 2002). El sexo masculino, una edad temprana al inicio de la enfermedad y la presencia de artritis periférica, se han correlacionado con una pobre evolución de la EA. La influencia de factores ambientales como el tabaquismo, el bajo nivel educacional o situación socioeconómica baja, una actividad que requiera un esfuerzo físico intenso o una actividad física escasa, también se han asociado a pobre pronóstico. (Ward MM, 2002/Doran MF, 2003)

En la actualidad, se dispone de una amplia gama de opciones para el tratamiento farmacológico de la EA, las cuales difieren en su eficacia clínica y perfil de seguridad (Sfikakis PP, 2010). Los antiinflamatorios no esteroides, constituyen un tratamiento de primera línea, que se limita a un alivio temporal de los síntomas con poco beneficio clínico en la movilidad de la columna. Por otra parte, los

fármacos modificadores de la enfermedad (FARME), tienen una eficacia limitada sobre las manifestaciones periféricas sin efecto sobre la afección axial, se asocian con significativos efectos secundarios y una eficacia clínica limitada en el largo plazo. Finalmente, con el advenimiento de los agentes biológicos, particularmente de los agentes anti-TNF , el tratamiento de la EA y otras espondiloartritis, se ha modificado sustancialmente, observándose una reducción significativa de los signos, síntomas y actividad inflamatoria de la enfermedad, así como mejoría de la función física e inducción de cambios en el aspecto histopatológico de la membrana sinovial, el patrón de citocinas en la sangre periférica y en las imágenes obtenidas por resonancia magnética y ultrasonido. (Davis JC Jr, 2005/Burgos-Vargas R, 2005)

### 3.1 JUSTIFICACIÓN

La importancia de las enfermedades reumáticas radica en la incidencia y prevalencia con que ocurren en la población general, la morbilidad y la mortalidad asociadas, así como por la discapacidad e invalidez temporal y permanente que producen. La EA constituye una de las enfermedades reumáticas inflamatorias más frecuentes en la población general, principalmente en adultos jóvenes. Dado que la etiología es desconocida, los objetivos del tratamiento se enfocan a la reducción de la intensidad de las manifestaciones clínicas, la interrupción del deterioro y la inducción de la remisión. (Mould-Quevedo J, 2008)

La EA genera graves repercusiones en población económicamente activa, al producir un impacto clínico negativo en la calidad de vida, en la capacidad funcional diaria y en la capacidad laboral (Ramos-Remus C, 1997/Kain T, 2008). El impacto socioeconómico es considerable, existe un incremento tres veces mayor en la ausencia y discapacidad laboral en pacientes con espondilitis anquilosante comparados con población sana de la misma edad (Boonen A, 2001/Boonen 2002/ Chorus AM, 2002). Alrededor del 30% de los pacientes con EA requieren en forma prematura pensión por invalidez y aproximadamente el 15 % de los restantes requieren reubicación laboral (Barlow JH, 2001).

Las repercusiones de la espondilitis anquilosante abarcan el ámbito escolar, laboral y familiar, y afecta de forma global la calidad de vida del individuo que la padece y de los familiares cercanos. Desde el punto de vista escolar, la proporción de individuos que falta o abandona la escuela, es mayor del 50% en pacientes con espondiloartritis juveniles. (Burgos-Vargas R, 2005). La mortalidad observada en pacientes con EA es 1.5 mayor que en población general y es atribuida principalmente a enfermedad valvular cardíaca, amiloidosis y fracturas. (Lehtinen K, 1993).

Con base en un estudio prospectivo, en el que se incluyeron 241 pacientes con EA, se observó que la distribución y composición de los costos totales anuales en la atención de esta enfermedad fueron del 26.4% para los costos directos y del 73.6% para los costos indirectos, el alto porcentaje de los costos indirectos se atribuyó a una mayor pérdida del ingreso económico y a una reducción en la productividad (Ward MM, 2002)

### 3.3 PROPÓSITO

El presente documento describe evidencias y recomendaciones sobre la eficacia clínica y seguridad de etanercept, infliximab y adalimumab en el tratamiento de la Espondilitis Anquilosante, con la finalidad de apoyar al profesional de la salud en la toma de decisión oportuna para el inicio de agentes anti-TNF alfa, disminuir la variabilidad en la práctica clínica en su utilización, coadyuvar al uso razonado y lograr un impacto positivo en el desenlace de la enfermedad, mediante una reducción significativa de la actividad inflamatoria, inducción de la remisión de la enfermedad y mejoría significativa en la calidad de vida y de la capacidad funcional.

La implementación de estas recomendaciones favorecerá la mejora en la efectividad, seguridad y calidad de la atención médica, contribuyendo de esta manera al bienestar de las personas y la comunidad, aspecto que constituye el objetivo central y la razón de ser de los servicios de salud.

### 3.4 OBJETIVOS DE ESTA GUÍA

2. Reducir la variabilidad en el tratamiento farmacológico de la espondilitis anquilosante del adulto
3. Identificar los factores que predicen respuesta clínica al uso de etanercept, infliximab y adalimumab en el tratamiento de la espondilitis anquilosante
4. Formular recomendaciones para el uso razonado de infliximab, etanercept y adalimumab en el tratamiento de la espondilitis anquilosante activa
5. Mejorar la función, la calidad de vida y limitar la progresión de la enfermedad en el paciente adulto con espondilitis anquilosante
6. Conocer la eficacia, efectividad y el perfil de seguridad de etanercept, infliximab y adalimumab en el tratamiento de la espondilitis anquilosante

### 3.5 DEFINICIÓN

La espondilitis anquilosante es una enfermedad inflamatoria sistémica crónica de etiología desconocida, que afecta primariamente al esqueleto axial (articulaciones sacroiliacas y columna vertebral), las entesis y, cuya lesión más característica es la sacroilitis. Constituye la enfermedad más frecuente y característica del grupo de las espondiloartritis y es la que se relaciona más estrechamente con el HLA-B27.

El proceso inflamatorio puede provocar una osificación condral y anquilosis fibrosa, que conduce, en estadios avanzados, a la anquilosis total hasta en un 30% de los pacientes. Menos frecuente, pero no por ello menos importante, es la afectación de articulaciones periféricas, en especial de las articulaciones de miembros pélvicos como las caderas, rodillas y pies, así como la presencia de manifestaciones extraarticulares, entre las que se incluyen: uveítis anterior no granulomatosa, inflamación aguda o crónica inespecífica de la mucosa o submucosa del íleon, yeyuno o colón, trastornos del ritmo cardíaco y valvulopatía aórtica.

## 4. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES

La presentación de la evidencia y recomendaciones en la presente guía corresponde a la información obtenida de GPC internacionales, las cuales fueron usadas como punto de referencia. La evidencia y las recomendaciones expresadas en las guías seleccionadas, corresponde a la información disponible organizada según criterios relacionados con las características cuantitativas, cualitativas, de diseño y tipo de resultados de los estudios que las originaron. Las evidencias en cualquier escala son clasificadas de forma numérica y las recomendaciones con letras, ambas, en orden decreciente de acuerdo a su fortaleza.

Las evidencias y recomendaciones provenientes de las GPC utilizadas como documento base se gradaron de acuerdo a la escala original utilizada por cada una de las GPC. En la columna correspondiente al nivel de evidencia y recomendación el número y/o letra representan la calidad y fuerza de la recomendación, las siglas que identifican la GPC o el nombre del primer autor y el año de publicación se refieren a la cita bibliográfica de donde se obtuvo la información como en el ejemplo siguiente:

### Evidencia / Recomendación

### Nivel / Grado

E. La valoración del riesgo para el desarrollo de UPP, a través de la escala de Braden tiene una capacidad predictiva superior al juicio clínico del personal de salud

2++  
[GIB, 2007]

En el caso de no contar con GPC como documento de referencia, las evidencias y recomendaciones fueron elaboradas a través del análisis de la información obtenida de revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos clínicos y estudios observacionales. La escala utilizada para la gradación de la evidencia y recomendaciones de estos estudios fue la escala Shekelle modificada.

Cuando la evidencia y recomendación fueron gradadas por el grupo elaborador, se colocó en corchetes la escala utilizada después del número o letra del nivel de evidencia y recomendación, y posteriormente el nombre del primer autor y el año como a continuación:

### Evidencia / Recomendación

### Nivel / Grado

E. El zanamivir disminuyó la incidencia de las complicaciones en 30% y el uso general de antibióticos en 20% en niños con influenza confirmada

la  
[E: Shekelle]  
Matheson, 2007

Los sistemas para clasificar la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones se describen en el Anexo 6.1.

Tabla de referencia de símbolos empleados en esta guía



EVIDENCIA



RECOMENDACIÓN



PUNTO DE BUENA PRÁCTICA

## 4.1 GENERALIDADES

### 4.1.1 IMPORTANCIA DE UN DIAGNÓSTICO TEMPRANO

#### 4.1.1.1 EVALUACIÓN CLÍNICA Y OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO

Evidencia / Recomendación

Nivel / Grado



El diagnóstico precoz de los pacientes con espondiloartritis (EsA) debe considerarse una prioridad en la atención reumatológica (cuadro I, II, III, IV)

**5**  
*ESPOGUÍA, 2009*



Ante el paciente con espondilitis anquilosante (EA) se debe realizar un diagnóstico oportuno e instaurar un tratamiento apropiado lo antes posible

**A**  
*ESPOGUÍA, 2009*



A pesar de sus limitaciones para el diagnóstico precoz, se recomienda utilizar los criterios de Nueva York modificados para establecer el diagnóstico de la EA

**B**  
*ESPOGUÍA, 2009*

<b>E</b>	<p>En el paciente con EA, la región torácica de la columna vertebral, es el principal sitio de localización de las lesiones inflamatorias</p>	<p><b>IIb</b> [E: Shekelle] <i>Sieper J, 2005</i></p>
<b>R</b>	<p>La primera evaluación de un enfermo con sospecha de EA debe incluir: historia clínica, exploración física, análisis de laboratorio (biometría hemática, glucosa, creatinina sérica, pruebas de funcionamiento hepático, velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva) estudio radiológico (sacroiliacas, cadera, columna lumbar, columna cervical) y una evaluación del pronóstico (cuadro V)</p>	<p><b>D</b> <i>ESPOGUÍA, 2009</i> <i>ASAS/EULAR, 2006</i></p>
<b>R</b>	<p>En los pacientes con EsA, la exploración física además del examen general por órganos y aparatos, deberá incluir una evaluación detallada del aparato locomotor</p>	<p><b>D</b> <i>ESPOGUÍA, 2009</i></p>
<b>R</b>	<p>Dado su gran valor pronóstico y funcional, se recomienda una evaluación clínica exhaustiva de la articulación de la cadera de forma rutinaria en la EA</p>	<p><b>D</b> <i>ESPOGUÍA, 2009</i></p>
<b>R</b>	<p>En los pacientes con EA se recomienda evaluar la movilidad espinal (como parte de la evaluación de la función) con el test de Schöber modificado, distancia dedo-suelo, flexión lateral lumbar, expansión torácica, occipucio-pared y la rotación cervical</p>	<p><b>D</b> <i>ESPOGUÍA, 2009</i></p>
<b>R</b>	<p>En todos los pacientes con EsA se recomienda la exploración de la columna cervical, dorsal y lumbar para detectar la presencia de dolor a la palpación/movilización, tono de la musculatura paravertebral, tumefacción o deformidades, siendo especialmente relevante la correcta evaluación de la movilidad espinal</p>	<p><b>D</b> <i>ESPOGUÍA, 2009</i></p>
<b>R</b>	<p>En todas las evaluaciones de los pacientes con espondiloartritis se deberá obtener información que permita evaluar la actividad inflamatoria, función, daño estructural, toxicidad y respuesta al tratamiento</p>	<p><b>D</b> <b>ESPOGUÍA, 2009</b> [E: Shekelle] <i>Sidiropoulos P, 2008</i></p>
<b>R</b>	<p>En la EA se recomienda realizar un BASDAI, tanto para valorar la actividad de la enfermedad como la respuesta al tratamiento</p>	<p><b>D</b> <i>ESPOGUÍA, 2009</i></p>

<div style="border: 1px solid green; border-radius: 10px; width: 40px; height: 40px; display: flex; align-items: center; justify-content: center; margin: 10px auto;">R</div>	<p>En los pacientes con EA, se recomienda evaluar la rigidez espinal matutina en minutos</p>	<p style="text-align: right;"><b>D</b> <i>ESPOGUÍA, 2009</i></p>
<div style="border: 1px solid green; border-radius: 10px; width: 40px; height: 40px; display: flex; align-items: center; justify-content: center; margin: 10px auto;">R</div>	<p>Se recomienda el uso del BASFI como primera opción para evaluar la función de los pacientes con EA</p>	<p style="text-align: right;"><b>D</b> <i>ESPOGUÍA, 2009</i></p>
<div style="border: 1px solid blue; border-radius: 10px; width: 40px; height: 40px; display: flex; align-items: center; justify-content: center; margin: 10px auto;">E</div>	<p>Los predictores de mal pronóstico en EA incluyen: cambios estructurales de columna en la evaluación inicial, afección de cadera, edad temprana al inicio de la enfermedad, elevación persistente de reactantes de fase aguda y actividad persistente de la enfermedad</p>	<p style="text-align: right;"><b>IV</b> <b>[E: Shekelle]</b> <i>Sidiropoulos P, 2008</i></p>
<div style="border: 1px solid green; border-radius: 10px; width: 40px; height: 40px; display: flex; align-items: center; justify-content: center; margin: 10px auto;">R</div>	<p>En la evaluación inicial del paciente con EA se recomienda identificar factores predictores de pobre desenlace y mal pronóstico , tales como: edad temprana al inicio de la enfermedad, la presencia de artritis periférica, el tabaquismo, el bajo nivel educacional o situación socioeconómica baja, enfermedad activa persistente y elevación de persistente de reactantes de fase aguda</p>	<p style="text-align: right;"><b>D</b> <i>ESPOGUÍA, 2009</i> <b>[E: Shekelle]</b> <i>Sidiropoulos P, 2008</i></p>
<div style="border: 1px solid green; border-radius: 10px; width: 40px; height: 40px; display: flex; align-items: center; justify-content: center; margin: 10px auto;">R</div>	<p>El objetivo del tratamiento de las EA es conseguir la remisión de la enfermedad, o en su defecto, reducir al mínimo la actividad inflamatoria para alcanzar una mejoría significativa de los síntomas y signos (inflamación articular, dolor, rigidez axial y periférica), preservar la capacidad funcional, mantener una buena calidad de vida y limitar el daño estructural</p>	<p style="text-align: right;"><b>D</b> <i>ESPOGUÍA, 2009</i> <b>[E: Shekelle]</b> <i>Collantes E, 2007</i></p>
<div style="border: 1px solid green; border-radius: 10px; width: 40px; height: 40px; display: flex; align-items: center; justify-content: center; margin: 10px auto;">R</div>	<p>La elección del tratamiento en la EA debe basarse en las características de la enfermedad (manifestaciones clínicas [axial, periférica, entesis, síntomas o signos extraarticulares], gravedad de los síntomas, factores pronósticos) y del paciente (edad, sexo, comorbilidad, preferencias y expectativas)</p>	<p style="text-align: right;"><b>D</b> <i>ESPOGUÍA, 2009</i> <i>ASAS/EULAR, 2006</i></p>
<div style="border: 1px solid green; border-radius: 10px; width: 40px; height: 40px; display: flex; align-items: center; justify-content: center; margin: 10px auto;">R</div>	<p>El manejo óptimo de los pacientes con EsA requiere la combinación de tratamientos farmacológicos y no farmacológicos</p>	<p style="text-align: right;"><b>D</b> <i>ESPOGUÍA, 2009</i> <i>ASAS/EULAR, 2006</i></p>

<b>E</b>	Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) mejoran el dolor espinal, el dolor articular periférico y la función durante un período de tiempo corto (seis semanas)	Ib ASAS/EULAR, 2006
<b>R</b>	Los AINE son el tratamiento elección (sí no existe contraindicación) en los pacientes con EA, para el control del dolor, la rigidez y mejorar la función en pacientes con EA	A ESPOGUÍA, 2009 Sidiropoulos P, 2008 ASAS/EULAR, 2006
<b>R</b>	En la afección exclusivamente axial se debe utilizar al menos dos AINE con potencia antiinflamatoria demostrada, durante un período conjunto mínimo de tres meses a la dosis máxima recomendada o tolerada	D [E: Shekelle] Collantes E, 2007
<b>R</b>	Se recomienda continuar con los AINE a la dosis mínima eficaz, cuando los pacientes alcanzan el objetivo terapéutico	D ESPOGUÍA, 2009
<b>R</b>	Antes de considerar un AINE como ineficaz este debe haberse administrado durante al menos 2-4 semanas a las dosis máximas recomendadas o toleradas	D ESPOGUÍA, 2009
<b>R</b>	Los analgésicos como el paracetamol o los opiáceos, pueden ofrecerse a pacientes con espondiloartritis que no consiguen controlar el dolor con los AINE, o si estos últimos están contraindicados o no son tolerados	D ESPOGUÍA, 2009
<b>R</b>	En las espondiloartritis se recomienda considerar al paracetamol en dosis de hasta 3 gr./día como el analgésico de elección	D ESPOGUÍA, 2009
<b>R</b>	Se debe considerar que no hay respuesta al tratamiento en la EA con afectación axial, si a los 3-4 meses de tratamiento a dosis plenas/máxima toleradas de al menos 2 AINE, el BASDAI es $\geq 4$ en conjunto con uno de los siguientes elementos: valoración global del paciente $\geq 4$ , dolor nocturno $\geq 4$ y/o hay aumento de los reactantes de fase aguda	D ESPOGUÍA, 2009

<b>E</b>	Los pacientes con enfermedad activa persistente, pueden requerir el uso continuo de AINE, lo cual puede incrementar el riesgo de efectos secundarios, incluyendo la toxicidad cardiovascular	<p><b>Ib</b>  <b>[E: Shekelle]</b>  <i>Sidiropoulos P, 2008</i></p>
<b>R</b>	En pacientes con elevado riesgo de efectos gastrointestinales, se debe considerar el uso de un agente COX-2, o un AINE no selectivo en combinación con un agente gastroprotector	<p><b>B</b>  <b>[E: Shekelle]</b>  <i>Sidiropoulos P, 2008</i></p>
<b>R</b>	Los COX-2 pueden considerarse en los pacientes con EA refractarios o con intolerancia/contraindicación a los AINE	<p><b>A</b>  <i>ESPOGUÍA, 2009</i></p>
<b>R</b>	La infiltración de glucocorticoides intra o periarticular se puede considerar como terapia coadyuvante en pacientes seleccionados con EA y sacroileitis, siempre valorando el posible riesgo de eventos adversos especialmente la rotura tendinosa	<p><b>A</b>  <i>ESPOGUÍA, 2009</i></p>
<b>R</b>	Sólo en situaciones excepcionales con gran componente inflamatorio se recomienda el uso de glucocorticoides sistémicos	<p><b>B</b>  <i>ESPOGUÍA, 2009</i></p>
<b>R</b>	Se recomienda valorar el uso de los FARME en pacientes con EsA refractarios a AINE	<p><b>A</b>  <i>ESPOGUÍA, 2009</i></p>
<b>R</b>	Cuando la afección sea periférica, además del tratamiento con AINE, se sugiere utilizar sulfasalazina a dosis de 2-3 gr./día durante al menos tres meses	<p><b>D</b>  <b>[E: Shekelle]</b>  <i>Collantes E, 2007</i></p>
<b>R</b>	No se recomienda el uso rutinario de la sulfasalazina en las EsA para el tratamiento de los síntomas axiales, pero sí en casos de afectación periférica y otras manifestaciones extraarticulares como la uveítis	<p><b>A</b>  <i>ESPOGUÍA, 2009</i></p>

<b>R</b>	Se recomienda valorar individualmente el uso de metotrexato en aquellos pacientes con EA, refractarios (sobre todo en las formas periféricas y entesitis) a todas las terapias de eficacia demostrada disponibles	D <i>ESPOGUÍA, 2009</i>
<b>R</b>	Se recomienda valorar individualmente el uso de la leflunomida, ciclosporina A, azatioprina, ciclofosfamida y D-penicilamina siempre que no exista posibilidad de otros tratamientos o exista fracaso al resto de terapias disponibles y, el paciente con EA esté clínicamente activo y se considere que el potencial beneficio puede superar a los posibles eventos adversos	D <i>ESPOGUÍA, 2009</i>
<b>R</b>	Se recomienda considerar que no hay respuesta al tratamiento en la EA con afectación periférica si a los 3-4 meses de tratamiento a dosis plenas/máxima toleradas de (AINE y/o SSZ, GC locales) persiste la artritis/entesitis y la valoración global del paciente $\geq 4$ y/o hay aumento de los reactantes de fase aguda	D <i>ESPOGUÍA, 2009</i>

#### 4.1.1.2 INDICACIONES PARA EL USO DE TERAPIA BIOLÓGICA CON AGENTES ANTI-TNF ALFA EN EA

##### Evidencia / Recomendación

##### Nivel / Grado

<b>E</b>	Los pacientes con enfermedad activa moderada o alta, tienen mayor probabilidad de responder a los agentes anti-TNF $\alpha$	IV [E: Shekelle] <i>Burgos-Vargas R, 2005 Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2009</i>
<b>R</b>	El tratamiento con agentes anti-TNF $\alpha$ en EA está indicado si a pesar de un tratamiento convencional correcto, la enfermedad permanece activa	D [E: Shekelle] <i>Collantes E, 2007</i>
<b>R</b>	Una afección radiológica extensa o la limitación absoluta de movilidad pero con criterios de actividad no excluyen la utilización de agentes biológicos. Se considerará de máxima relevancia la opinión de un reumatólogo	D [E: Shekelle] <i>Collantes E, 2007</i>

- |   |   |   |
|---|---|---|
| <div style="border: 1px solid green; border-radius: 10px; width: 40px; height: 40px; display: flex; align-items: center; justify-content: center; margin: 10px auto;">R</div> | <p>La elección de uno u otro agente anti-TNF <math>\alpha</math> dependerá del criterio médico y las manifestaciones y circunstancias particulares de cada paciente</p>   | <p style="text-align: right;">D<br/>ESPOGUÍA, 2009</p>  |
| <div style="border: 1px solid green; border-radius: 10px; width: 40px; height: 40px; display: flex; align-items: center; justify-content: center; margin: 10px auto;">R</div> | <p>No hay evidencia de que un agente anti-TNF <math>\alpha</math>, es más efectivo con relación a otro</p>  | <p style="text-align: right;">D<br/><i>Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2009</i></p> |
| <div style="border: 1px solid green; border-radius: 10px; width: 40px; height: 40px; display: flex; align-items: center; justify-content: center; margin: 10px auto;">R</div> | <p>En los pacientes con EsA de predominio axial, están indicados los anti-TNF<math>\alpha</math> si, a los 3 meses de tratamiento con AINE, persiste un BASDAI <math>\geq 4</math>, junto con al menos uno de los siguientes criterios: a) valoración global del paciente <math>\geq 4</math>; b) dolor nocturno <math>\geq 4</math>; c) elevación de los reactantes de fase aguda. Es fundamental en cualquier caso la opinión de un reumatólogo o médico experto en EsA</p> | <p style="text-align: right;">D<br/>ESPOGUÍA, 2009</p>  |
| <div style="border: 1px solid green; border-radius: 10px; width: 40px; height: 40px; display: flex; align-items: center; justify-content: center; margin: 10px auto;">R</div> | <p>En las formas periféricas de las EsA, están indicados los anti-TNF<math>\alpha</math> si, a pesar de tratamiento con al menos 2 AINE, sulfasalazina, u otros FARME y tratamientos locales, persisten durante más de 3-4 meses artritis, o entesitis, además de una valoración global del paciente <math>\geq 4</math> y/o una VSG/PCR elevados, y en las formas poliarticulares puras, si el paciente presenta un DAS-28 <math>\geq 3,2</math></p>                         | <p style="text-align: right;">D<br/>ESPOGUÍA, 2009</p>  |
| <div style="border: 1px solid green; border-radius: 10px; width: 40px; height: 40px; display: flex; align-items: center; justify-content: center; margin: 10px auto;">R</div> | <p>Antes de considerar terapia con agentes anti-TNF <math>\alpha</math>, en el paciente con EA que no ha recibido un tratamiento convencional correcto, se recomienda completar o reiniciar el tratamiento convencional</p>   | <p style="text-align: right;">D<br/>ESPOGUÍA, 2009</p>  |
| <div style="border: 1px solid green; border-radius: 10px; width: 40px; height: 40px; display: flex; align-items: center; justify-content: center; margin: 10px auto;">R</div> | <p>En el caso particular de pacientes con EsA, que responden a un FARME concreto y posterior a la suspensión se reactivan, se recomienda un nuevo ciclo de tratamiento con el FARME al que respondió previamente antes de considerar la terapia con anti-TNF <math>\alpha</math></p>  | <p style="text-align: right;">D<br/>ESPOGUÍA, 2009</p>  |

#### 4.1.1.3 EFICACIA Y SEGURIDAD DE ETANERCEPT EN EL TRATAMIENTO DE LA ESPONDILITIS ANQUILOSANTE

##### Evidencia / Recomendación

##### Nivel / Grado

**E**

Estudios clínicos documentan la eficacia clínica a corto plazo de etanercept 25 mg./2 veces a la semana/subcutáneo versus placebo en el control de la actividad de la enfermedad en pacientes con espondilitis anquilosante activa. Durante la primera fase (6 semanas) de un ensayo clínico aleatorizado, placebo-controlado, se observó que los pacientes que recibieron etanercept (n=14) versus placebo (n=16), lograron una mejoría ASAS20 en 78.6% (grupo etanercept) y en el 25% (grupo placebo), así como una mejoría del 50% en el 42.9% versus 12.5%, respectivamente ( $p < 0.01$ )

**Ib**  
[E: Shekelle]  
*Brandt J, 2003*

**E**

Durante un período de seguimiento de 3 meses, se observó que al discontinuar la administración de etanercept, 75% de los pacientes mostraron recaída en promedio a las 6 semanas

**Ib**  
[E: Shekelle]  
*Brandt J, 2003*

**E**

En un ensayo clínico controlado, doble-ciego, placebo-controlado, multicéntrico, con seguimiento a 24 semanas, se documentó que la administración de etanercept 25 mg. subcutáneo 2 veces a la semana (n=138) versus placebo (n=139) en 277 pacientes adultos con espondilitis anquilosante activa moderada a grave, permitió alcanzar una respuesta (ASAS 20) en 59% de los pacientes del grupo etanercept y en 28% de los pacientes del grupo placebo ( $p < 0.0001$ ) a la semana 12 y, en el 57% y 22% de los pacientes, respectivamente, a la semana 24 ( $p < 0.0001$ )

**Ib**  
[E: Shekelle]  
*Davis JC, 2003*

**E**

Un ensayo clínico controlado, aleatorio, doble-ciego, placebo-controlado y multicéntrico (ocho países europeos), evaluó la eficacia (respuesta clínica, índice funcional, índice de actividad) y seguridad de etanercept en el tratamiento de pacientes adultos con espondilitis anquilosante. El grupo de pacientes que recibió etanercept (n=45) 25 mg/2 veces a la semana/subcutánea versus placebo (n=39), mostró una respuesta clínica significativamente mayor a la semana 12 (ASAS 20 en 26 pacientes (60%) versus 9 pacientes (23%) ( $p < 0.001$ , respectivamente [intervalo de confianza 95% 17.4 a 56.4%])

**Ib**  
[E: Shekelle]  
*Calin A, 2004*

- E** Estudios clínicos han demostrado que la flexión de columna, evaluada mediante la prueba de Schober's, mejora en los pacientes adultos con espondilitis anquilosante que reciben etanercept versus placebo ( $p < 0.01$ )
- Ib**  
**[E: Shekelle]**  
*Calin A, 2004*
- E** La administración de etanercept en pacientes adultos con espondilitis anquilosante se ha asociado con una reducción significativa del nivel sérico de la proteína C reactiva ( $p < 0.0001$ )
- Ib**  
**[E: Shekelle]**  
*Brandt J, 2003*  
*Calin A, 2004*  
*Baraliakos X, 2005*
- E** En un estudio de extensión abierto con seguimiento a 102 semanas, la administración de etanercept 25 mg/dos veces a la semana subcutáneo sin FARME en 21 pacientes adultos con espondilitis anquilosante, mostró que el 54% de los pacientes alcanzaron 50% de mejoría de acuerdo a BASDAI (BASDAI de  $6.3 \pm 1.6$  [basal]  $2.6 \pm 2.2$  [semana 52] y de  $2.7 \pm 2.4$  [semana 102];  $p < 0.0001$ )
- Ila**  
**[E: Shekelle]**  
*Baraliakos X, 2005*
- E** Diversos estudios clínicos, sugieren que la administración de etanercept en pacientes adultos con espondilitis anquilosante se asocia con una mejoría y regresión significativa de las lesiones inflamatorias activas (agudas) de columna y en sacroiliacas, evaluadas mediante resonancia magnética ( $p < 0.05$ )
- Ila**  
**[E: Shekelle]**  
*Baraliakos X, 2005*  
*Rudwaleit M, 2005*
- E** Los hallazgos de un estudio de extensión abierto, en el que se evaluó el efecto de etanercept en la progresión radiográfica de la espondilitis anquilosante, sugiere que etanercept no inhibe la formación de sindesmofitos
- Ila**  
**[E: Shekelle]**  
*van der Heijde D, 2008*
- E** Estudios no controlados sugieren un efecto positivo de etanercept para reducir la progresión radiológica en la espondilitis anquilosante. Los hallazgos deben interpretarse con cautela, debido a importantes limitaciones metodológicas de los estudios, relacionadas con: diseño del estudio, ausencia de cegamiento de los radiólogos que interpretan las radiografías o estudios de imagen, tiempo de evolución de la enfermedad, uso concomitante de AINE y FARME, tiempo de administración del agente biológico, sesgos de selección y sesgos de medición
- Ila**  
**[E: Shekelle]**  
*van der Heijde D, 2008*

✓/R

Para definir el efecto de etanercept sobre la reducción de la progresión radiológica en la espondilitis anquilosante, se requieren estudios prospectivos controlados de buena calidad metodológica, un período de seguimiento suficiente para evaluar el desenlace y un adecuado control de variables potencialmente confusoras o modificadoras del efecto

**Punto de Buena Práctica**

E

Los hallazgos de un ensayo clínico controlado aleatorizado, sugieren que la administración de etanercept (n=19) versus placebo (n=21) en pacientes adultos con espondilitis anquilosante activa, permite una reducción significativa (53 a 73%) de lesiones inflamatorias en columna torácica y lumbar. Los cambios identificados mediante resonancia magnética son definitivos posterior a 12 semanas de administración de etanercept

Ib

[E: Shekelle]

*Baraliakos X, 2005*

R

La resonancia magnética es una herramienta que permite identificar y realizar un seguimiento de las lesiones inflamatorias activas en pacientes con espondilitis anquilosante

B

[E: Shekelle]

*Rudwaleit M, 2005*

E

Existe una eficacia y seguridad comparable en la mejoría de los desenlaces clínicos (ASA20 / ASA 40) en pacientes con espondilitis anquilosante tratados con etanercept 50 mg una vez a la semana (n=155) versus pacientes tratados con etanercept 25 mg/2 veces a la semana /subcutáneo (n=150) durante 12 semanas

Ib

[E: Shekelle]

*van der Heijde D, 2006*

E

A las 12 semanas de administración de etanercept, la respuesta ASAS 20 alcanzada por el grupo que recibió etanercept 50 mg una vez a la semana (n=150) fue de 74.2%; en los pacientes de que recibieron etanercept 25 mg dos veces a la semana (n=150) la respuesta alcanzada fue de 71.3%, ambas significativamente mayor a los pacientes que recibieron placebo (n=51) (ASAS20 en 37.3%,  $p < 0.001$ ). La respuesta ASAS40 alcanzada fue de 58.1%, 53.3% y 21.6%, respectivamente;  $p < 0.001$ )

Ib

[E: Shekelle]

*van der Heijde D, 2006*

**E**

De forma consistente se documentó en un ensayo clínico controlado, aleatorizado, placebo-controlado, multicéntrico, que la administración de etanercept 50 mg una vez a la semana (n=155) y etanercept 25 mg/2 veces a la semana /subcutáneo (n=150) versus placebo (n=51) durante 12 semanas, mejora significativamente la calidad de vida y la función del paciente adulto con espondilitis anquilosante ( $p < 0.0001$ )

**Ib**  
**[E: Shekelle]**  
*Braun J, 2007*

**R**

Debido a que la eficacia y seguridad de etanercept 50 mg. una vez a la semana vía subcutánea versus etanercept 25 mg./2 veces a la semana, es comparable (no inferioridad), se recomienda considerar la administración de una dosis semanal de 50 mg. de etanercept en el tratamiento del paciente adulto con espondilitis anquilosante

**A**  
**[E: Shekelle]**  
*van der Heijde D, 2006*  
*Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2009*

**E**

El tratamiento con etanercept en pacientes adultos con espondilitis anquilosante, mejora significativamente la calidad de vida relacionada con la salud, el dolor, la actividad de la enfermedad y mejora la función física

**Ib/Iib**  
**[E: Shekelle]**  
*Davis JC, 2005*  
*Choi CB, 2008*

**E**

En la fase de extensión de un ensayo clínico controlado, con seguimiento a 54 semanas, se observó que la administración de etanercept 25 mg./2 veces x semana/subcutáneo sin tratamiento concomitante con FARME, en 26 pacientes con espondilitis anquilosante, es eficaz y seguro durante un año de tratamiento, cuando el agente es readministrado después de varias semanas de haber sido suspendido (26.8 semanas promedio)

**Iib**  
**[E: Shekelle]**  
*Brandt J, 2005*

**E**

Con base en un análisis de intención a tratar (incluye a todos los pacientes que ingresaron al estudio) la administración de etanercept a la semana 54 mostró que 57.7% (IC 95%; 39 a 74%) de los pacientes alcanzaron un 50% de mejoría en la actividad de la enfermedad (BASDAI)

**Iib**  
**[E: Shekelle]**  
*Brandt J, 2005*

**E**

La administración de etanercept durante un año, permitió lograr un ASAS40 en 62.5% (IC 95% 42–78%) de los pacientes con espondilitis anquilosante. El BASDAI disminuyó de  $6.4 \pm 1.6$  (basal del estudio de extensión abierto) a  $2.8 \pm 2.3$  ( $p < 0.0001$ ) a la semana 54

**Iib**  
**[E: Shekelle]**  
*Brandt J, 2005*

- E** Con base en los hallazgos de un estudio multicéntrico de extensión abierto en el que se incluyeron 257 pacientes con espondilitis anquilosante, se observó que la administración de etanercept 25 mg./2 veces por semana/subcutáneo hasta por 96 semanas, es seguro y bien tolerado
- E** Posterior a un seguimiento de 192 semanas de tratamiento con etanercept en 257 pacientes adultos con espondilitis anquilosante, los efectos adversos más comunes fueron reacción en el sitio de inyección (22.2%), cefalea (20.2%) y diarrea (17.5%). La tasa de infección fue de 1.1 por paciente-año, la tasa de infección grave fue de 0.02 por paciente-año. No se reportaron muertes
- E** De los pacientes que recibieron etanercept durante la fase controlada del estudio (24 semanas) y durante la fase de extensión abierta (168 semanas), 71% de los pacientes alcanzaron una respuesta ASAZO a la semana 96 y 81% de los pacientes a la semana 192, mientras que la respuesta ASAS40 se alcanzó en 69% de los pacientes a la semana 192
- E** Es importante interpretar con cautela los hallazgos de los estudios de extensión y considerar dentro de sus limitaciones metodológicas: tamaño de muestra, la pérdida de cegamiento, el período de seguimiento y las pérdidas durante el estudio
- E** Etanercept es un agente biológico seguro y bien tolerado en el tratamiento de enfermedades reumáticas en pacientes > 65 años de edad. No se observó una diferencia significativa en la incidencia de eventos adversos, enfermedad cardiovascular, falla cardíaca, enfermedad desmielinizante y muerte con relación a la población < 65 años de edad
- E** La reacción en el sitio de inyección e infección del tracto respiratorio superior son los eventos adversos más frecuentemente observados con la administración de etanercept ( $p < 0.05$ )
- R** Se recomienda el uso de etanercept en pacientes con EA que tienen afección axial refractarios a AINE y otros tratamientos sintomáticos (analgésicos, infiltraciones locales de esteroides), así como a los pacientes con EA y afección periférica refractarios a AINE, FARME y tratamientos sintomáticos (analgésicos, infiltraciones locales de esteroides, sinoviortesis)
- Ila**  
[E: Shekelle]  
*Davis JC, 2005*
- Ila**  
[E: Shekelle]  
*Davis JC Jr, 2008*
- Ila**  
[E: Shekelle]  
*Davis JC Jr, 2008*
- Ila**  
[E: Shekelle]  
*Davis JC, 2005*
- Iib**  
[E: Shekelle]  
*Fleischmann R, 2006*
- Ib**  
[E: Shekelle]  
*Davis JC, 2003*  
*Brandt J, 2003*  
*Calin A, 2004*
- A**  
*ESPOGUIA, 2009*

#### 4.1.1.4. EFICACIA Y PERFIL DE SEGURIDAD CON INFILIXIMAB EN EL TRATAMIENTO DE LA ESPONDILITIS ANQUILOSANTE

##### Evidencia / Recomendación

##### Nivel / Grado



Existe evidencia consistente sobre la eficacia (mejoría significativa (ASAS20, BASDAI > 50%, calidad de vida) y seguridad de infliximab, en el corto (3 meses) y largo plazo (12 meses) para el tratamiento de la espondilitis anquilosante del adulto con afección axial, refractaria a tratamiento convencional

**Ila**  
**[E: Shekelle]**  
*Breban M, 2002*  
*Braun J, 2003*  
*van der Heijde D, 2005*



La administración de infliximab 5 mg/kg (n=201) versus placebo (n=78) en pacientes adultos con espondilitis anquilosante, durante 24 semanas (estudio ASSERT), mostró que el 61.2% de los pacientes del grupo infliximab alcanzaron ASAS20 comparado con el 19.2% del grupo placebo (p < 0.001), mientras que el 47% del grupo que recibió infliximab (93 pacientes) versus 12% del grupo placebo (9 pacientes) alcanzaron ASAS40 (p < 0.001)

**Ib**  
**[E: Shekelle]**  
*van der Heijde D, 2005*



Con base en el análisis de intención a tratar de un ensayo clínico, aleatorizado, placebo controlado (primera fase, tres meses [infliximab versus placebo]) y en la extensión abierta, segunda fase, 13 a 54 semanas (infliximab-infliximab versus placebo-infliximab), la administración de infliximab en dosis de 5 mg/kg al término del estudio mostró que 47% (IC 95%; 31–63) de los pacientes del grupo infliximab-infliximab y 51% (IC 95%; 36–67) de los pacientes del grupo placebo/infliximab alcanzaron una mejoría > 50 % en BASDAI

**Ila**  
**[E: Shekelle]**  
*Braun J, 2003*



Con base en un análisis de los pacientes que completaron el estudio 54 de 69 pacientes (78%), el BASDAI promedio mejoró entre las semanas 0 y 54, en los dos grupos de tratamiento desde 6.6 a 2.4 (grupo infliximab-infliximab) y de 6.3 a 2.6 (grupo placebo-infliximab) (p < 0.0001). La mejoría también fue significativa en la evaluación de dolor y en la función (BASFI)

**Ila**  
**[E: Shekelle]**  
*Braun J, 2003*

- E** La administración de infliximab en 52 pacientes adultos con espondilitis anquilosante, durante un período de dos años, mostró una reducción de al menos el 50% en el índice de actividad de la enfermedad (BASDAI) en 30 de 52 pacientes (58%) El nivel de respuesta fue similar al observado al año de administración (semana 54) en el que 33 de 52 pacientes (63%) alcanzaron al menos 50% de mejoría en BASDAI
- Ila**  
[E: Shekelle]  
*Braun J, 2003*  
*Braun J, Brandt J, 2005*
- E** La administración continua de infliximab 5 mg/kg cada seis semanas, durante dos años, mantiene la mejoría de los signos y síntomas, función física, rango de movimiento y calidad de vida de pacientes adultos con EA activa
- Iib**  
[E: Shekelle]  
*Nikas S, 2005*  
*Braun J, 2008*
- E** Hallazgos de estudios observacionales sugieren que el tratamiento con infliximab en pacientes con EA es efectivo, seguro y bien tolerado. La sobrevida de infliximab después de dos años fue del 89%
- Iib**  
[E: Shekelle]  
*Maksymowych WP, 2002*  
*Nikas S, 2005*
- E** Los pacientes con EA que no responden a infliximab en dosis de 5 mg/kg, a las 24 semanas de su administración, tienen una probabilidad menor de tener respuesta cuando se incrementa la dosis de infliximab, en comparación a los pacientes que inicialmente responden pero que posteriormente pierden tal capacidad
- Iib**  
[E: Shekelle]  
*Braun J, 2008*
- E** Estudios de extensión abiertos, con seguimiento de 1 a 3 años, sugieren la durabilidad de la respuesta clínica sin pérdida de la eficacia de infliximab (dosis de 5 mg/kg, administrado cada 6 semanas) en el tratamiento de la espondilitis anquilosante activa. Es importante destacar limitaciones metodológicas de los estudios, particularmente tamaño de muestra, pérdidas durante el seguimiento y el no cegamiento
- Ila/Iib**  
[E: Shekelle]  
*Braun J, Brandt J, 2005*  
*Braun J, 2005*  
*Gossec L, 2006*  
*Braun J, 2008*
- E** Con base en los hallazgos de un estudio de seguimiento abierto a 5 años, la administración de infliximab 5 mg/kg cada seis semanas, en 38 pacientes adultos con EA, permite alcanzar una respuesta ASAS 20 en 32 de 38 pacientes (84.2%) y una respuesta ASAS 40% en 24 de 38 pacientes (63.2%). Se ha observado una tasa de remisión persistente y baja actividad de la enfermedad
- Iib**  
[E: Shekelle]  
*Braun J, 2008*

**E**

En pacientes adultos con EA, se distinguen tres tipos de respuesta al uso de infliximab: a) remisión clínica temprana, b) baja actividad de la enfermedad sin lograr remisión y c) mejoría limitada sin alcanzar respuesta ASAS20 en todos sus elementos

**IIb**  
**[E: Shekelle]**  
*Braun J, 2008*

**E**

Aproximadamente un 20% de los pacientes adultos con EA no responden al uso de infliximab. Se caracterizan por una puntuación BASDAI > 4, edad avanzada, mayor duración de la enfermedad y una puntuación BASFI elevada, previo al inicio de terapia anti-TNF

**IIb**  
**[E: Shekelle]**  
*Braun J, 2008*

**E**

La tasa de abandono de infliximab, después de dos años de administración en pacientes adultos con EA, es del 26%, similar a la tasa del 22% que se observa con etanercept

**IIa/IIb**  
**[E: Shekelle]**  
*Gossec L, 2006*  
*Davis JC, 2005*

**E**

La administración continua de infliximab (5 mg/kg/cada 6 semanas), durante 3 meses y 2 años, mostró una reducción persistente de lesiones inflamatorias agudas de columna vertebral (evaluadas mediante resonancia magnética) en 20 pacientes adultos con EA. Los resultados de este pequeño estudio no mostraron una fuerte correlación entre los parámetros clínicos de evaluación de la actividad (BASDAI, BASFI, BASMI, proteína C reactiva y velocidad de sedimentación globular) y las lesiones inflamatorias identificadas por resonancia magnética

**IIb**  
**[E: Shekelle]**  
*Sieper J, 2005*

**E**

Los pacientes con EA activa que reciben infliximab (n=194), durante 24 semanas, muestran una disminución significativa de las lesiones inflamatorias de columna, identificadas por resonancia magnética, mientras que los que reciben placebo (n=72) muestran espondilitis inflamatoria persistente

**Ib**  
**[E: Shekelle]**  
*Braun J, 2006*

**E**

Los pacientes con daño radiográfico basal, que son tratados con infliximab muestran una tendencia menor a la progresión radiográfica. Se requieren estudios prospectivos, metodológicamente bien diseñados, para investigar si los anti-TNF inhiben la progresión del daño estructural

**IIb**  
**[E: Shekelle]**  
*Baraliakos X, 2005*

- E** La evaluación radiográfica (columna lumbar/columna cervical) de los pacientes adultos con EA que participaron en el estudio ASSERT y que recibieron infliximab desde el inicio del estudio y hasta las 96 semanas (n=201), no mostraron evidencia estadísticamente significativa de inhibición de la progresión del daño estructural a dos años de seguimiento
- Ib**  
[E: Shekelle]  
*van der Heijde D, 2008*
- E** El daño radiográfico temprano es un factor pronóstico asociado a progresión radiográfica, posiblemente independiente del tratamiento
- Ib**  
[E: Shekelle]  
*Baraliakos X, 2005*
- E** Posterior a dos años de tratamiento con infliximab, la mejoría global de las lesiones inflamatorias agudas en columna, identificadas por resonancia magnética se sitúan entre el 50 a 70%
- Ib**  
[E: Shekelle]  
*Sieper J, 2005*
- E** El tratamiento con infliximab a largo plazo (4 años) desacelera pero no inhibe el daño y progresión estructural en pacientes con espondilitis anquilosante
- Ib**  
[E: Shekelle]  
*Baraliakos X, 2007*
- Se recomienda el uso de infliximab en pacientes con EA que tienen afección axial y son refractarios a AINE y otros tratamientos sintomáticos (analgésicos, infiltraciones locales de esteroides), así como a los pacientes con afección periférica y que son refractarios a AINE, FARME y tratamientos sintomáticos (analgésicos, infiltraciones locales de glucocorticoides, sinoviortesis)
- R**
- A**  
*ESPOGUIA, 2009*
- R** Para evaluar la respuesta al tratamiento con anti-TNF en pacientes adultos con EA se sugiere tomar en consideración parámetros clínicos de actividad de la enfermedad y considerar la identificación y seguimiento de lesiones inflamatorias agudas mediante resonancia magnética
- B**  
[E: Shekelle]  
*Sieper J, 2005*
- E** Un ensayo clínico controlado, aleatorizado, doble ciego, placebo controlado, mostró que la administración de infliximab + metotrexato (n=28) versus metotrexato (MTX) + placebo (n=14), durante seis meses, es segura en el tratamiento del paciente adulto con EA. En el grupo que recibió MTX + infliximab, no se observó que la adición de MTX sostuviera la respuesta de infliximab, es decir, existió falla en extender el intervalo de administración de infliximab (8 semanas)
- Ib**  
[E: Shekelle]  
*Marzo-Ortega H, 2005*

<b>E</b>	Con base en los hallazgos de un ensayo clínico controlado, aleatorizado doble ciego, placebo controlado, la administración de MTX 15 mg/semana vía oral, durante 16 semanas no es efectiva en el tratamiento de la EA. No existe mejoría estadísticamente significativa en la respuesta ASAS20, remisión parcial y actividad de la enfermedad. La adición de MTX a infliximab no proporciona ningún efecto sostenido y no es superior a la administración de infliximab en monoterapia	<b>Ib</b> [E: Shekelle] <i>Li EK, 2008</i> <i>Breban M, 2008</i>
<b>R</b>	Con base en los hallazgos descritos, no se recomienda la adición de MTX a infliximab en el tratamiento del paciente adulto con EA activa, debido a la ausencia de un beneficio clínico significativo. Para evaluar la eficacia de MTX + infliximab, se requieren estudios metodológica y estadísticamente bien diseñados	<b>A/B</b> [E: Shekelle] <i>Breban M, 2008</i> <i>Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2009</i>
<b>E</b>	La administración de infliximab (5 mg/kg) en pacientes con EA muestra un incremento significativo en la densidad mineral ósea de columna (2.5%, $p < 0.001$ ) y de cadera (0.5%, $p=0.033$ ) a la semana 24, en comparación a los pacientes que reciben placebo (0.5% y 0.2% respectivamente)	<b>Ib</b> [E: Shekelle] <i>Visvanathan S, 2009</i>
<b>E</b>	El tratamiento con infliximab disminuye significativamente la proporción de pacientes con EA que tienen anemia y mejora los niveles de hemoglobina en comparación al grupo placebo (nivel promedio de hemoglobina, 0.7 g/dl versus -0.3 g/dl; $p < 0.001$ )	<b>Ib</b> [E: Shekelle] <i>Braun J, 2009</i>
<b>E</b>	La discapacidad laboral entre los pacientes con EA se sitúa entre 3 a 50%, después de 18 a 45 años de duración de la enfermedad, respectivamente	<b>Ib</b> [E: Shekelle] <i>Boonen A, 2001</i>
<b>E</b>	En pacientes adultos con EA, después de 24 semanas de tratamiento con infliximab (5 mg/kg), se observó una reducción más significativa en las limitaciones del trabajo y actividades de la vida, debido a problemas emocionales o físicos ( $p < 0.001$ ), en comparación a los pacientes que reciben placebo	<b>Ib</b> [E: Shekelle] <i>van der Heijde D, 2006</i>
<b>E</b>	El tratamiento con infliximab mejora significativamente la productividad y reduce los días laborales perdidos entre los pacientes empleados con EA	<b>Ib</b> [E: Shekelle] <i>van der Heijde D, 2006</i>

**R**

Debido a que infliximab reduce la actividad de la enfermedad, mejora la función física, el rango de movimiento y la calidad de vida del paciente adulto con EA, se recomienda administrar: dosis de 5 mg/kg, en 250 ml. de solución salina 0.9%, a la semana 0, 2 y 6 (fase de inducción) y continuar en intervalos de seis semanas

**A****[E: Shekelle]**

*van der Heijde D, 2005*  
*Marzo-Ortega H, 2005*  
*Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2009*

**E**

Los principales eventos adversos relacionados con la administración de infliximab incluyen: infección del tracto respiratorio superior, cefalea, rinitis y elevación de transaminasas

**Ib/Ila****[E: Shekelle]**

*van der Heijde D, 2005*  
*Braun J, 2003*

**E**

En 275 pacientes adultos con EA que recibieron infliximab, durante un periodo de 102 semanas, se documentó el desarrollo de anticuerpos antinucleares (ANA) y anticuerpos anti-DNA de doble cadena. En el grupo que recibió tratamiento combinado placebo/infliximab (n=74) se detectó ANA (título  $\geq$  1:40) en 40 (59.7%) pacientes, mientras que en el grupo que recibió infliximab (n=201) [5 mg o 7.5 mg/Kg], se detectó en 119 (61.7%) pacientes. La ocurrencia de ANA en título  $\geq$  1:320 para el grupo placebo/infliximab fue del 25.4% y del 38.3% en el grupo infliximab. Con relación a los anticuerpos anti-DNA, se detectó en 14 (20.9%) pacientes del grupo placebo/infliximab y en 63 (32.6%) pacientes del grupo infliximab

**Iib****[E: Shekelle]**

*Braun J, 2008*

**E**

El tratamiento con infliximab (5 mg/kg /cada 6 semanas) y etanercept 50 mg/cada semana) es efectivo, seguro y bien tolerado en pacientes con EA

**Ila****[E: Shekelle]**

*Giardina AR, 2009*

**E**

La eficacia y seguridad de etanercept e infliximab en pacientes con EA se comparó en un ensayo clínico aleatorizado y abierto con seguimiento a 2 años. Al término del estudio no se encontró diferencias significativas entre las dos intervenciones, excepto a los tres meses, en la que se observó una mejoría clínica más rápida y significativa en el grupo que recibió infliximab. A la semana 12 (55% de los pacientes tratados con infliximab y 43% de los pacientes tratados con etanercept alcanzaron una respuesta ASAS40, así como una reducción significativa de la actividad de la enfermedad evaluada por BASDAI en el grupo infliximab versus etanercept ( $p < 0.005$ )

**Ila****[E: Shekelle]**

*Giardina AR, 2009*

**E**

Un estudio observacional, prospectivo y multicéntrico, muestra que la tasa de retiro o suspensión de infliximab en 249 pacientes con EA es del 19.5%

**Ib**  
**[E: Shekelle]**  
*Heiberg M, 2008*

**E**

En un estudio prospectivo abierto y con seguimiento de 54 semanas, se documentó la eficacia del switch entre infliximab (5 mg/kg) y etanercept (50 mg. subcutáneo una vez a la semana), en 23 pacientes adultos con EA activa, con resistencia o intolerancia a infliximab. A la semana 24, de administración de etanercept, se alcanzó ASAS20 en 18/23 pacientes (78%), ASAS50 en 12/23 (52%) y ASAS70 en 9/23 (39%). Mientras que a la semana 54, se alcanzó ASAS20 en 17/23 (74%), ASAS50 en 14/23 (61%) y ASAS70 en 9/23 (39%)

**Ila**  
**[E: Shekelle]**  
*Cantini F, 2006*

**R**

El cambio (switch) entre infliximab y etanercept puede representar una buena opción terapéutica en pacientes con espondilitis anquilosante que son resistentes o intolerantes a infliximab, debido a que restaura la respuesta clínica en la mayoría de los pacientes. Ambos agentes han demostrado mejoría en síntomas, función, movilidad y en la concentración de reactantes de fase aguda

**B/C**  
**[E: Shekelle]**  
*Cantini F, 2006*  
*Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2009*

**E**

La administración de infliximab 5 mg/kg cada seis semanas (tratamiento continuo) en 124 pacientes adultos con EA versus la administración de acuerdo a la recurrencia de los síntomas (tratamiento a demanda) en 123 pacientes (62 pacientes [MTX + infliximab] y 61 pacientes [infliximab en monoterapia]) durante 58 semanas, permite alcanzar una mayor proporción de respuesta ASAS20 (75% versus 46%;  $p < 0.0001$ )

**Ib**  
**[E: Shekelle]**  
*Breban M, 2008*

**✓/R**

Se recomienda la selección oportuna y correcta del paciente con EA candidato a empleo de infliximab. La inclusión del paciente al uso del biológico requiere de la validación de un grupo de expertos en cada institución médica

**Punto de Buena Práctica**

**R**

Se requieren estudios clínicos para evaluar si el monitoreo de la concentración sérica del agente biológico mejora la caracterización de los pacientes con EA que reciben terapia biológica durante el tratamiento continuo versus tratamiento a demanda

**B**  
**[E: Shekelle]**  
*Krzysiek R, 2009*

**4.1.1.5 EFICACIA Y PERFIL DE SEGURIDAD DE ADALIMUMAB EN EL TRATAMIENTO DE LA ESPONDILITIS ANQUILOSANTE**

**Evidencia / Recomendación**

**Nivel / Grado**

**E**

En un ensayo clínico, aleatorizado doble ciego, placebo-controlado, multicéntrico (ATLAS), se evaluó la eficacia y seguridad de adalimumab 40 mg subcutáneo cada dos semanas (n=208) versus placebo (n=107) durante 6 meses en 315 pacientes > 18 años con EA activa. A la semana 12, una mayor proporción de pacientes del grupo adalimumab (45.2% [94 de 208]) versus grupo placebo (15.9% [17 de 107]) mostró al menos un 50% de mejoría en BASDAI (p < 0.001). Este nivel de mejoría se sostuvo a las 24 semanas en el grupo adalimumab (42.3% [88 de 208]) versus (15.0% [16 de 107]) del grupo placebo (diferencia de 27.4% [IC95%,17.8 – 36.9]; p < 0.001)

**Ib**  
**[E: Shekelle]**  
*van der Heijde D, 2006*

**E**

En el estudio ATLAS se documentó a la semana 12, que 58.2% (121 de 208) de los pacientes que recibieron adalimumab alcanzaron una respuesta ASA20 comparado con el 20.6% (22 de 107) del grupo placebo (p < 0.001). La remisión parcial fue mayor en el grupo adalimumab versus grupo placebo (22.1% versus 5.6%; p < 0.001)

**Ib**  
**[E: Shekelle]**  
*van der Heijde D, 2006*

**E**

Respecto a la seguridad de adalimumab en el estudio ATLAS, se reportó una mayor proporción de eventos adversos en el grupo adalimumab respecto al grupo placebo (75.0% versus 59.8%; p < 0.05), sin embargo no hubo una diferencia estadísticamente significativa en la incidencia de infecciones. La mayor proporción de los eventos adversos fueron leves o moderados en gravedad

**Ib**  
**[E: Shekelle]**  
*van der Heijde D, 2006*

**R**

No se documentó mortalidad  
 Se debe considerar la administración de adalimumab en el tratamiento del paciente adulto con EA activa que tienen una respuesta inadecuada o intolerancia al tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Adalimumab se ha asociado con una reducción significativa de los signos y síntomas de la EA activa

**A**  
**[E: Shekelle]**  
*van der Heijde D, 2006*

**E**

Los hallazgos de un estudio piloto y abierto, respecto a la eficacia y seguridad de adalimumab, durante 52 semanas en 15 pacientes > 18 años con EA activa moderada a grave, mostraron que la administración de adalimumab durante 52 semanas, mostró mejoría en el BASDAI 20%, 50% y 70% en 13, 9, y 7 pacientes (87%, 60%, y 47%), respectivamente. Así como, una reducción continua de lesiones inflamatorias agudas en columna y articulaciones sacroiliacas, identificadas por resonancia magnética

**Ila**  
**[E: Shekelle]**  
*Haibel H, 2006*

**E**

Los efectos secundarios de adalimumab reportados con mayor frecuencia incluyen: nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior, cefalea, artralgia, sinusitis, diarrea, náusea y reacción en el sitio de inyección

**Ila**  
**[E: Shekelle]**  
*Haibel H, 2006*  
*van der Heijde D, 2009*

**E**

Un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, placebo controlado, multicéntrico, realizado en 82 pacientes con EA > 18 años, sin respuesta o intolerancia a AINES, mostró que la administración de adalimumab (n=38) versus placebo (n=44), reduce significativamente la inflamación en sacroiliacas y columna vertebral después de 12 semanas de tratamiento

**Ib**  
**[E: Shekelle]**  
*Lambert R, 2007*

**E**

A la semana 12, los pacientes tratados con adalimumab, mostraron una reducción significativa en el índice de investigación en espondiloartritis del consorcio de Canadá (SPARCC), tanto en columna y en sacroiliacas El promedio de cambio en columna fue de - 6.3, (rango -34.0 a 2.0) versus el promedio de cambio en el grupo placebo - 0.5 (rango - 26.0 a 13.5) ( $p < 0.001$ ). En columna, se observó una reducción promedio del 53.6% en el índice SPARCC (grupo adalimumab) comparado a un incremento promedio del 9.4% del índice en el grupo placebo ( $p < 0.001$ )

**Ib**  
**[E: Shekelle]**  
*Lambert R, 2007*

**E**

La administración de adalimumab versus placebo, durante 12 semanas, produce mejoría significativa en el estado de salud física y calidad de vida relacionada a la salud de los pacientes con EA

**Ib**  
**[E: Shekelle]**  
*Davis JC Jr, 2007*

**E**

Durante las 24 semanas, de la fase doble ciego, placebo controlado de un ensayo clínico, los pacientes con EA que recibieron adalimumab experimentaron mejoría significativa versus el grupo placebo en los índices BASDAI ( $p < 0.001$ ), BASFI ( $p < 0.001$ ), en el cuestionario de calidad de vida en EA [ASQOL] ( $p < 0.001$ ), en el componente físico del instrumento SF-36 ( $p < 0.001$ ) y en la subescala de la función física ( $p < 0.001$ ), pero no en el componente mental del instrumento SF-36 ( $p = 0.181$ ). Durante la fase de extensión abierta, la mejoría se mantuvo en la función física y la calidad de vida relacionada a la salud, en los pacientes con EA que recibieron adalimumab

**Ila****[E: Shekelle]***van der Heijde D, 2009***E**

Es importante interpretar con cautela los hallazgos de la fase de extensión a tres años del estudio de van der Heijde D. y cols 2009, particularmente por ser un estudio de extensión abierto con ausencia de cegamiento y el hecho de que los cuestionarios son contestados por el propio paciente, existiendo la probabilidad de que sus respuestas estén influenciadas por el hecho de saber que reciben adalimumab

**Ila****[E: Shekelle]***van der Heijde D, 2009***E**

En una extensión abierta a dos años del estudio ATLAS, la administración de adalimumab reduce los signos y síntomas de la EA e induce la remisión parcial. El 64.5% (200/310) de los pacientes expuestos a adalimumab alcanzaron una respuesta ASAS20, 50.6% (157/310) alcanzaron una respuesta ASAS40 y el 33.5% (104/310) alcanzó una remisión parcial

**Ila****[E: Shekelle]***van der Heijde D, 2009***E**

En este mismo estudio, los pacientes no respondedores a adalimumab 40 mg. subcutáneo cada dos semanas evaluados por ASAS20 en la fase controlada del ensayo, recibieron adalimumab 40 mg. de forma semanal. A un año de seguimiento, sólo 8 de 53 pacientes no respondedores (15.1%) alcanzaron ASAS 40 y mejoría del BASDAI

**Ila****[E: Shekelle]***van der Heijde D, 2009*

**E**

En una extensión abierta a 5 años del estudio ATLAS, se evaluó la eficacia y seguridad de adalimumab 40 mg cada dos semanas (n=6) versus placebo (n=5) en 11 pacientes con EA y anquilosis total de columna. A las doce semanas, 50% de los pacientes que recibieron adalimumab alcanzaron una respuesta ASAS20 mientras que ninguno de los pacientes que recibieron placebo logró una mejoría clínica significativa de los signos y síntomas de la enfermedad activa. La eficacia de adalimumab se mantuvo a los dos años de seguimiento en el grupo adalimumab y ninguno de los pacientes presentó eventos adversos graves

**Ila**  
**[E: Shekelle]**  
*van der Heijde D, 2008*

✓/R

Las limitaciones del estudio incluyen pobre tamaño de muestra (11 pacientes) y el no cegamiento, lo que sugiere interpretar con cautela la validez de la eficacia de adalimumab a largo plazo. Se requieren estudios metodológicamente bien diseñados para sustentar su eficacia a largo plazo

**Punto de Buena Práctica**

**E**

La administración de adalimumab 40 mg. subcutáneo cada dos semanas, durante dos años, en 307 pacientes adultos con EA, no retrasa la progresión radiográfica en columna lumbar y columna cervical cuando se comparan con los cambios radiográficos de una cohorte histórica (n=169) de pacientes con EA vírgenes a tratamiento con agentes anti-TNF

**Iib**  
**[E: Shekelle]**  
*van der Heijde D, 2009*

**E**

Las conclusiones de un estudio clínico multicéntrico, abierto y no controlado en 1250 pacientes adultos con EA activo, sugieren que la administración de adalimumab 40 mg. subcutáneo cada 15 días durante 12 semanas, es efectivo en mejorar la entesitis y artritis periférica

**Iib**  
**[E: Shekelle]**  
*Rudwaleit M, 2010*

**E**

La administración de adalimumab 40 mg. subcutáneo cada 15 días, durante 20 semanas, en 1250 pacientes adultos con EA activa, mostró un efecto preventivo sobre la recaída de uveítis anterior. Durante el tratamiento con adalimumab, la tasa de recaída de uveítis anterior disminuyó en el 51% de los pacientes

**Iib**  
**[E: Shekelle]**  
*Rudwaleit M, 2009*

**R**

Se recomienda utilizar adalimumab 40 mg subcutáneo cada 15 días para disminuir episodios de uveítis anterior en pacientes con EA activa

**B**  
[E: Shekelle]  
*Rudwaleit M, 2009*

**E**

Un estudio observacional, prospectivo y multicéntrico, muestra que la tasa de retiro o suspensión de adalimumab en pacientes con EA es del 28.6%

**IIb**  
[E: Shekelle]  
*Heiberg M, 2008*

**E**

En un estudio abierto, se evaluó la efectividad y seguridad de adalimumab 40 mg subcutáneo cada dos semanas, durante 12 semanas, en pacientes adultos con EA activa y daño estructural avanzado (grado radiológico [GR] IV y V). Se incluyeron 897 pacientes con GR del I al III, 31 con GR IV y 41 GR V. La efectividad del medicamento fue similar en los 3 grupos: ASAS 40 se alcanzó en 54% de los pacientes con GR I a III, en 48% de los pacientes con GR IV y en el 54% de aquellos con GR V. La reducción de BASDAI al 50% se logró en 57% de los pacientes con GR I al III, en el 58% de aquellos con GR IV y en el 66% de aquellos con GR V

**IIa**  
[E: Shekelle]  
*Rudwaleit M, 2009*

**E**

Con relación a la seguridad de adalimumab en el estudio de Rudwaleit M y cols. 2009, la frecuencia y calidad de los eventos adversos fue similar en los pacientes con EA grados radiológicos I-III y aquellos con grados IV. La frecuencia de eventos adversos graves en toda la población de estudio fue del 4%, mientras que la de infección grave fue < 1%

**IIa**  
[E: Shekelle]  
*Rudwaleit M, 2009*

#### 4.1.1.6 COSTO-EFECTIVIDAD DE ETANERCEPT, INFlixIMAB Y ADALIMUMAB EN EL TRATAMIENTO DE LA EA

##### Evidencia / Recomendación

**E**

En el manejo del paciente adulto con EA activa, la efectividad clínica de etanercept, infliximab y adalimumab versus tratamiento convencional más placebo, se observa que el tratamiento a corto plazo (12 - 24 semanas) con estos tres agentes es clínica y estadísticamente efectiva respecto a la evaluación con ASAS, BASDAI y BASFI

##### Nivel / Grado

**Ia**  
[E: Shekelle]  
*McLeod C, 2007*

**E**

Las comparaciones indirectas de los tres agentes son limitadas y no muestran una diferencia significativa entre su efectividad

**Ia**  
[E: Shekelle]  
McLeod C, 2007

**E**

Una evaluación económica a corto plazo, indica que ninguno de los tres agentes anti-TNF  $\alpha$  (etanercept, infliximab y adalimumab) tiene la probabilidad de considerarse rentable con base en los actuales umbrales de aceptabilidad. Infliximab sistemáticamente es la opción menos favorable

**Ia**  
[E: Shekelle]  
McLeod C, 2007

**R**

El uso de agentes anti-TNF  $\alpha$  reduce los costos indirectos de la EA

**D**  
*Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2009*

**E**

Desde una perspectiva del financiador y costos en euros, se sugiere que la administración de infliximab cada 6 semanas (tratamiento continuo) es costo efectivo en comparación a la administración del régimen a demanda. Si bien el tratamiento continuo es significativamente más eficaz respecto al régimen a demanda, constituye una alternativa más costosa 22,388 versus 17,596 euros;  $p < 0.001$

**Ia**  
[E: Shekelle]  
Fautrel B, 2010

**R**

Se sugiere evaluar la administración continua de infliximab en lugar a la administración a demanda, debido a una mayor eficacia en el tratamiento del paciente adulto con EA

**A**  
[E: Shekelle]  
Fautrel B, 2010  
*Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2009*  
Brebán M, 2008

## 4.2 SEGURIDAD

### 4.2.1 CONTRAINDICACIONES DEL USO DE TERAPIA BIOLÓGICA CON ANTI-TNF Y RIESGO DE INFECCIÓN

#### Evidencia / Recomendación

#### Nivel / Grado

**E**

Un estudio sobre desenlace de mujeres embarazadas que recibieron infliximab para el tratamiento de artritis reumatoide y enfermedad de Crohn, durante el período de la concepción y el primer trimestre de embarazo, no mostró diferencias significativas en el desenlace de abortos, partos y cesáreas entre las pacientes que recibieron el agente anti-TNF y la población general

**III**  
[E: Shekelle]  
Katz JA, 2004

<p><b>E</b></p>	<p>Todos los agentes anti-TNF disponibles son clasificados por la FDA como un riesgo para embarazo en categoría B: (No se han reportado eventos adversos en animales y embarazo, pero no hay suficientes estudios controlados en humanos)</p>	<p><b>IV</b>  <b>[E: Shekelle]</b>  <i>Hyrich KL, 2006</i></p>
<p><b>R</b></p>	<p>No se recomienda el uso de terapia biológica con agentes anti-TNF en mujeres embarazadas o en período de lactancia</p>	<p><b>D</b>  <i>BSR guidelines for prescribing TNF-<math>\alpha</math> blockers in adults with ankylosing spondylitis, 2005</i></p> <p><b>D</b>  <i>First update of the international ASAS consensus statement for the use of anti TNF agents in patients with ankylosing spondylitis, 2006</i></p>
<p><b>E</b></p>	<p>Mohan y Cols reportaron una serie de 19 casos con enfermedad desmielinizante y otras alteraciones en sustancia blanca en pacientes que recibían agentes anti-TNF para artropatías inflamatorias (17 con etanercept y 2 con infliximab)</p>	<p><b>III</b>  <b>[E: Shekelle]</b>  <i>Mohan N, 2001</i></p>
<p><b>R</b></p>	<p>No se recomienda el uso de terapia biológica con agentes anti-TNF en pacientes con historia de enfermedad desmielinizante</p>	<p><b>C</b>  <b>[E: Shekelle]</b>  <i>Mohan N, 2001</i></p>
<p><b>E</b></p>	<p>Altas dosis de infliximab (10mg/kg/dosis) incrementan el riesgo relativo de insuficiencia cardiaca y mortalidad en pacientes con artritis reumatoide e insuficiencia cardiaca clase funcional III y IV</p>	<p><b>IV</b>  <b>[E: Shekelle]</b>  <i>Hyrich KL, 2004</i>  <i>Khanna D, 2004</i></p>
<p><b>R</b></p>	<p>No se recomienda el uso de terapia biológica con agentes anti-TNF en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva clase funciona III y IV de la NYHA</p>	<p><b>D</b>  <b>[E: Shekelle]</b>  <i>Hyrich KL, 2004</i>  <i>Khanna D, 2004</i></p>

**E**

La administración de agentes anti-TNF, particularmente infliximab, se asocia con un incremento en el desarrollo de autoanticuerpos, principalmente anticuerpos antinucleares y anti-DNA ( $p < 0.001$ )

**IIb**  
**[E: Shekelle]**  
 Allanore Y, 2004  
 Bacquet-Deschryver H, 2008

**R**

No se recomienda el uso de terapia biológica con agentes anti-TNF en pacientes con historia de lupus eritematoso sistémico. En pacientes que presentan evidencia clínica de un síndrome de lupus like, debe suspenderse la terapia biológica con anti-TNF

**D**  
**[E: Shekelle]**  
 Zochling J, 2006

**E**

Mediante un estudio de casos y controles de base poblacional, se documentó que la incidencia y prevalencia de linfomas en pacientes con espondilitis anquilosante fue similar a la población general (riesgo relativo 1 (IC 95%, 0.6 a 1.7)

**III**  
**[E: Shekelle]**  
 Askling JL, 2006

**E**

Con base en un meta-análisis se documentó un riesgo de 3.3 (IC 95% 1.2 a 9.1) para neoplasias con un número necesario a dañar de 154 (IC al 95% de 1.3 a 3.1) en pacientes que recibieron anticuerpos monoclonales con anti-TNF (infliximab y adalimumab). El incremento en el riesgo fue dosis dependiente

**Ia**  
**[E: Shekelle]**  
 Bongartz T, 2006

**R**

No se recomienda el uso de terapia biológica con agentes anti-TNF en pacientes con antecedente de malignidad o estado pre-maligno excluyendo carcinoma de células basales y neoplasia diagnosticada y tratada de más de 10 años en quienes la probabilidad de cura es alta

**A**  
**[E: Shekelle]**  
 Bongartz T, 2006  
**D**  
 First update of the international ASAS consensus statement for the use of anti TNF agents in patients with ankylosing spondylitis, 2006

**E**

Con base en un estudio retrospectivo se documentó que la tasa de incidencia de infecciones graves en pacientes que reciben agentes anti-TNF  $\alpha$  fue de  $3.4 \pm 38.7$  por 100 pacientes/año (previo al uso del agente) versus  $10.5 \pm 86.9$  durante el primer curso del agente anti-TNF ( $P=0.03$ , número necesario para daño = 14)

**III**  
**[E: Shekelle]**  
 Salliot C, 2007

**E**

Durante el primer curso de tratamiento con agentes anti-TNF  $\alpha$ , la tasa promedio de infección grave asociada a infliximab (16 de 237 pacientes, seguimiento promedio de  $1.5 \pm 1.2$  años) fue de  $10.2 \pm 69.3$ , con etanercept (15 de 375 pacientes, seguimiento promedio de  $1.2 \pm 1.1$  años) fue de  $12.3 \pm 102.2$ , mientras que con adalimumab (5 de 97 pacientes, seguimiento promedio de  $1.3 \pm 1.3$  años) fue de  $5.3 \pm 26.2$  por 100 pacientes/año

III  
[E: Shekelle]  
Salliot C, 2007

**E**

El antecedente de cirugía previa (OR 2.07, IC 95% = 1.43–2.98,  $p < 0.0001$ ) y el uso de esteroides en dosis  $> 60$  mg./día (OR 1.28, IC 95% 1.04 –1.59,  $P=0.02$ ) son factores que se asocian a infección en los pacientes que reciben agentes anti-TNF

III  
[E: Shekelle]  
Salliot C, 2007

**R**

No se recomienda el uso de terapia biológica con agentes anti-TNF en pacientes con alto riesgo de infección: úlceras crónicas de extremidades, tuberculosis previa, persistencia o recurrencia de vías respiratorias bajas, infecciones activas significativas, artritis séptica de articulaciones nativas en los últimos 12 meses, artritis sépticas de prótesis en los últimos 12 meses o indefinido si la articulación permanece in situ (cuadro VIII)

C/D  
[E: Shekelle]  
Salliot C, 2007  
Zochling J, 2006

**R**

Otras contraindicaciones para el uso de terapia biológica con agentes anti-TNF en pacientes con EA incluyen: a) infección activa, b) pacientes con alto riesgo de infección, incluyendo: artritis séptica, infección pulmonar recurrente o persistente, catéter urinario permanente, c) historia de lupus o esclerosis múltiple

D  
[E: Shekelle]  
Burgos-Vargas, 2005  
Zochling J, 2006

#### 4.2.1.1 CAUSAS DE SUSPENSIÓN DE LOS AGENTES ANTI-TNF

##### Evidencia / Recomendación

**R**

Se recomienda suspender terapia biológica con anti-TNF en caso de enfermedad maligna y eventos adversos graves

##### Nivel / Grado

A  
[E: Shekelle]  
Bongartz T, 2006

<div style="border: 1px solid green; border-radius: 10px; width: 40px; height: 40px; display: flex; align-items: center; justify-content: center; margin: 10px auto;">R</div>	<p>Se recomienda suspensión temporal en caso de embarazo, infección grave y procedimiento quirúrgico</p>	<p style="text-align: center;"><b>C</b> [E: Shekelle] <i>Salliot C, 2007</i></p>
<div style="border: 1px solid green; border-radius: 10px; width: 40px; height: 40px; display: flex; align-items: center; justify-content: center; margin: 10px auto;">R</div>	<p>Se recomienda suspender terapia biológica con anti-TNF en caso de ineficacia definida por falta de repuesta en la mejoría del BASDAI en 50%, y/o la no reducción en al menos 2 unidades en la escala visual análoga para dolor lumbar después de 3 meses de tratamiento</p>	<p style="text-align: center;"><b>D</b> <i>BSR Guidelines for prescribing TNF-A blockers in adults with ankylosing spondylitis 2005</i></p>
<div style="border: 1px solid green; border-radius: 10px; width: 40px; height: 40px; display: flex; align-items: center; justify-content: center; margin: 10px auto;">R</div>	<p>La terapia biológica con anti-TNF no debe ser suspendido en caso de ineficacia dentro de las primeras 12 semanas</p>	<p style="text-align: center;"><b>D</b> <i>BSR Guidelines for prescribing TNF-A blockers in adults with ankylosing spondylitis 2005</i></p>
<div style="border: 1px solid green; border-radius: 10px; width: 40px; height: 40px; display: flex; align-items: center; justify-content: center; margin: 10px auto;">R</div>	<p>La falla en el mantenimiento de la respuesta en 2 ocasiones es motivo de suspensión o cambio de agente anti TNF</p>	<p style="text-align: center;"><b>D</b> <i>BSR Guidelines for prescribing TNF-A blockers in adults with ankylosing spondylitis 2005</i></p>
<div style="border: 1px solid green; border-radius: 10px; width: 40px; height: 40px; display: flex; align-items: center; justify-content: center; margin: 10px auto;">R</div>	<p>En el paciente candidato a recibir agentes anti-TNF, se recomienda realizar tamizaje para tuberculosis, investigar la presencia o el desarrollo de AAN, anticuerpos anti-DNA, insuficiencia cardíaca, infecciones, enfermedades desmielinizantes y neoplasias</p>	<p style="text-align: center;"><b>D</b> <i>BSR Guidelines for prescribing TNF-A blockers in adults with ankylosing spondylitis 2005</i></p>

### 4.3 EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA A AGENTES ANTI-TNF

#### 4.3.1 PREDICTORES DE RESPUESTA

##### Evidencia / Recomendación

<div style="border: 1px solid green; border-radius: 10px; width: 40px; height: 40px; display: flex; align-items: center; justify-content: center; margin: 10px auto;">R</div>	<p>La evaluación de respuesta al tratamiento debe realizarse entre las primeras 6 y 12 semanas después de haber iniciado la terapia biológica con anti-TNF. Si los criterios de respuesta no se han alcanzado, se debe realizar una segunda evaluación a la semana 12 (cuadro VI, VII)</p>	<p style="text-align: center;"><b>D</b> <i>BSR Guidelines for prescribing TNF-A blockers in adults with ankylosing spondylitis 2005</i></p>
<div style="border: 1px solid green; border-radius: 10px; width: 40px; height: 40px; display: flex; align-items: center; justify-content: center; margin: 10px auto;">R</div>	<p>Los criterios de respuesta deben ser evaluados cada 3 meses. La falla en el mantenimiento de la respuesta alcanzada en forma inicial obliga a evaluar nuevamente al paciente después de las 6 semanas</p>	<p style="text-align: center;"><b>D</b> <i>BSR Guidelines for prescribing TNF-A blockers in adults with ankylosing spondylitis 2005</i></p>

<b>E</b>	La elevación de reactantes de fase aguda (velocidad de sedimentación globular y proteína C reactiva), altos índices de actividad de la enfermedad (BASDAI) y un bajo índice de BASFI al inicio de la enfermedad, son importantes predictores de respuesta clínica al uso de agentes anti-TNF	<b>Ila/Iib</b> <b>[E: Shekelle]</b> <i>Rudwaleit M, 2004</i> <i>Lord PA, 2010</i>
<b>E</b>	La administración concurrente de FARME y anti-TNF, no es un predictor significativo de mejoría en la actividad de la enfermedad	<b>Iib</b> <b>[E: Shekelle]</b> <i>Lord PA, 2010</i>
<b>E</b>	El género femenino, la presencia de altos índices de actividad (BASDAI) y el uso concurrente de FARME son predictores independientes de mejoría en la función	<b>Iib</b> <b>[E: Shekelle]</b> <i>Lord PA, 2010</i>
<b>E</b>	Edad joven ( $p < 0.001$ ), elevación de la proteína C reactiva ( $p < 0.001$ ) y HLA-B27 positivo ( $p < 0.01$ ), son importantes predictores de adecuada respuesta clínica (BASDAI 50, ASAS40 y remisión parcial) con el uso de adalimumab	<b>Ila</b> <b>[E: Shekelle]</b> <i>Rudwaleit M, 2009</i>
<b>E</b>	La probabilidad de alcanzar un BASDAI50 disminuye significativamente por cada año que incrementa la duración de la enfermedad	<b>Ila</b> <b>[E: Shekelle]</b> <i>Rudwaleit M, 2004</i>
<b>E</b>	Los pacientes con un tiempo de evolución de la enfermedad prolongado y que tienen daño estructural, tienen menor probabilidad de responder a los agentes anti-TNF	<b>Iib</b> <b>[E: Shekelle]</b> <i>Baraliakos X, 2005</i>
<b>E</b>	Los pacientes con enfermedad activa y/o temprana tienen mayor probabilidad de responder al uso de biológicos en relación a los pacientes con enfermedad de largo plazo y daño estructural	<b>IV</b> <b>[E: Shekelle]</b> <i>Burgos-Vargas R, 2005</i>

- R** Se considerará que un paciente con EsA y afectación axial responde a anti-TNF si tras 3-4 meses de tratamiento se consigue la remisión de la enfermedad o se produce una disminución relativa del BASDAI del 50% (o una disminución absoluta de 2 puntos respecto a los valores previos) y una disminución relativa del 50% (o absoluta de 2 puntos respecto a los valores previos) en al menos uno de los siguientes: VGP, dolor axial nocturno (si ambos previo al tratamiento eran >4), o disminución de VSG y/o PCR (si previamente estaban elevadas)
- D**  
*ESPOGUÍA, 2009*
- R** Se recomiendan como variables de evaluación de la respuesta al tratamiento de la EA el BASDAI, la valoración global del paciente, dolor espinal nocturno, artritis/entesitis y los reactantes de fase aguda
- D**  
*ESPOGUÍA, 2009*
- R** Los pacientes con EsA y afectación axial que no han respondido a un anti-TNF pueden cambiar a un segundo anti-TNF
- D**  
*ESPOGUÍA, 2009*
- R** En los pacientes con EsA y afectación axial, si, con el segundo anti TNF- $\alpha$  la respuesta alcanzada es < 50% pero >20% en el BASDAI y en la valoración global del paciente (VGP), dado que ya se habrían utilizado las opciones terapéuticas más eficaces actualmente disponibles, 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
- D**  
*ESPOGUÍA, 2009*
- R** En los pacientes con EsA y afectación axial, si con el segundo anti TNF, la respuesta alcanzada es <20% en el BASDAI y en la valoración global del paciente, se suspenderá el anti TNF, si el criterio médico así lo aconseja
- D**  
*ESPOGUÍA, 2009*
- R** Se recomienda evaluar la respuesta al agente anti-TNF  $\alpha$  en la EA cada 3- 4 meses teniendo en cuenta el BASDAI, la VGP, dolor espinal nocturno, y reactantes de fase aguda
- D**  
*ESPOGUÍA, 2009*

**R**

Se recomienda ajustar el tratamiento de acuerdo con: las manifestaciones actuales de la enfermedad (axial, periférica, entesica, extrarticular), el nivel de los síntomas, hallazgos clínicos e indicadores pronósticos actuales, actividad de la enfermedad, dolor, función, discapacidad, daño estructural, afección coxofemoral, deformidad de la columna vertebral, el estado general del paciente (edad, sexo, comorbilidad, tratamiento concomitante), así como el deseo y las expectativas del paciente

**D**  
[E: Shekelle]  
Zochling J, 2006

#### 4.4 CRITERIOS DE REFERENCIA

##### 4.4.1 TÉCNICO-MÉDICOS

##### 4.4.1.1 REFERENCIA AL SEGUNDO NIVEL DE ATENCIÓN

#### Evidencia / Recomendación

**R**

Se recomienda derivar al reumatólogo lo antes posible a aquellos pacientes menores de 45 años con: a) lumbalgia inflamatoria, b) artritis asimétrica preferentemente en miembros pélvicos, entesitis, dactilitis o c) raquialgia o artralgiás, más uno de los siguientes: psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal (EII), uveítis anterior, historia familiar de espondiloartritis, psoriasis, EII o uveítis anterior, sacroileitis radiográfica o HLAB27 positivo

#### Nivel / Grado

**D**  
ESPOGUÍA, 2009

#### 4.5 VIGILANCIA Y SEGUIMIENTO

##### 4.5.1 COMORBILIDAD Y COMPLICACIONES

#### Evidencia / Recomendación

**E**

Con base en los hallazgos de un estudio de cohorte de base poblacional australiano, se documentó que hasta el 66% de los pacientes con EA (n=198) tiene al menos una condición comórbida (pasada o presente)

#### Nivel / Grado

**Iib**  
[E: Shekelle]  
Oldroyd J, 2009

**E**

Las comorbilidades autoreportadas con mayor frecuencia en pacientes con EA incluyen: enfermedad gastrointestinal (31.3%), hipertensión arterial sistémica (25.8%), alteraciones de los ojos (16.1%), dislipidemia (15.6%) y depresión (14.1%)

**Iib**  
[E: Shekelle]  
Oldroyd J, 2009

- |          |   |                            |
|----------|---|----------------------------|
| <b>R</b> | En todos los pacientes con EsA se deben investigar las manifestaciones extrarticulares (uveítis, EII o psoriasis, etc.). Informar al respecto al paciente puede ser de gran ayuda para su diagnóstico precoz                                      | D<br><i>ESPOGUÍA, 2009</i> |
| <b>R</b> | La uveítis deben considerarse una urgencia médica y es necesario instaurar un tratamiento precoz y correcto para minimizar el riesgo de desarrollar complicaciones oculares   | D<br><i>ESPOGUÍA, 2009</i> |
| <b>R</b> | Se recomienda la colaboración interdisciplinar entre oftalmólogos y reumatólogos, preferiblemente de forma conjunta en unidades de uveítis para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes con espondiloartritis y uveítis        | D<br><i>ESPOGUÍA, 2009</i> |
| <b>R</b> | Se recomienda que los pacientes con espondiloartritis que presentan más de 3 brotes de uveítis anterior aguda al año, deban seguir tratamiento con sulfasalazina o metotrexato. No se recomienda de inicio el tratamiento con terapias biológicas | B<br><i>ESPOGUÍA, 2009</i> |
| <b>R</b> | No se recomienda hacer una búsqueda sistemática de posibles complicaciones cardíacas mediante pruebas complementarias, en ausencia de manifestaciones clínicas u otros factores que así lo indiquen   | D<br><i>ESPOGUÍA, 2009</i> |
| <b>R</b> | No se recomienda hacer una búsqueda sistemática de posibles complicaciones pulmonares mediante pruebas complementarias en ausencia de manifestaciones clínicas u otros factores que así lo indiquen   | D<br><i>ESPOGUÍA, 2009</i> |
| <b>R</b> | En los pacientes con EsA se recomienda el control analítico rutinario de la función renal y elemental de orina, así como un seguimiento de la presión arterial  | D<br><i>ESPOGUÍA, 2009</i> |
| <b>R</b> | En los pacientes con EsA se recomienda una valoración cuidadosa de cualquier alteración neurológica   | D<br><i>ESPOGUÍA, 2009</i> |

**R**

Se recomienda tener presente la posibilidad de desarrollar osteoporosis en los pacientes con EsA y valorar la necesidad de pruebas diagnósticas adicionales para su diagnóstico y evaluación según los factores de riesgo y las características clínicas de cada caso. Dado que la interpretación de la densitometría mineral ósea lumbar puede verse dificultada por la presencia de calcificaciones en las entesis espinales, se recomienda valorar en este caso la densitometría de cadera

**D**  
*ESPOGUÍA, 2009*

**R**

El seguimiento de un paciente con EsA debe estar sistematizado e incluir la obtención de datos socio-laborales, clínicos, analíticos, radiológicos y de respuesta/toxicidad del tratamiento

**D**  
*ESPOGUÍA, 2009*

**R**

Se recomienda que, tras establecer el diagnóstico de EA, los controles se realicen con frecuencia (entre 2 - 4 semanas y 1,5 - 3 meses) para determinar la evolución de la actividad de la enfermedad y respuesta/toxicidad al tratamiento. Posteriormente, cuando el paciente esté en remisión, o presente un bajo nivel de actividad, o una buena respuesta terapéutica, los controles se realicen cada 6 y 12 meses, con la excepción de aquellos pacientes que precisen de monitorización farmacológica con FARME o anti-TNF  $\alpha$ , en los que los controles se realizarán cada 2 - 4 meses

**D**  
*ESPOGUÍA, 2009*

**R**

En casos de aparición de dolor espinal agudo, artritis periférica o manifestaciones extraarticulares, se recomienda una evaluación lo más temprana posible, e incluso en el caso de algunas manifestaciones como la uveítis se recomienda una evaluación urgente

**D**  
*ESPOGUÍA, 2009*

## 5. ANEXOS

### 5.1 PROTOCOLO DE BÚSQUEDA

Se formularon preguntas clínicas concretas y estructuradas según el esquema paciente-intervención-comparación-resultado (PICO) sobre: uso de agentes anti-TNF  $\alpha$  (etanercept, infliximab y adalimumab) en la espondilitis anquilosante.

Se estableció una secuencia estandarizada para la búsqueda de Guías de Práctica Clínica, a partir de las preguntas clínicas formuladas sobre uso de agentes anti-TNF  $\alpha$  (etanercept, infliximab y adalimumab) en la espondilitis anquilosante, en las siguientes bases de datos: Fistera, Guidelines Internacional Networks, Ministry of Health Clinical Practice Guideline, National Guideline Clearinghouse, National Institute for Health of Clinical Excellence, National Library of Guidelines, New Zealand Clinical Guidelines Group, Primary Care Clinical Practice Guidelines y Scottish Intercollegiate Guidelines Network.

El grupo de trabajo selecciono las Guías de práctica clínica con los siguientes criterios:

1. Idioma inglés y español
2. Metodología de medicina basada en la evidencia
3. Consistencia y claridad en las recomendaciones
4. Publicación reciente
5. Libre acceso

Para el proceso de adaptación se seleccionaron las siguientes guías, recomendaciones y consensos:

1. Zochling J, van der Heijde D, Burgos-Vargas R, et al. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:442-452 (recomendaciones)
2. Sidiropoulos PI, Hatemi G, Song IH, et al. Evidence-based recommendations for the management of ankylosing spondylitis: systematic literature search of the 3E Initiative in Rheumatology involving a broad panel of experts and practising rheumatologists. *Rheumatology* 2008;47:355-361 (recomendaciones)
3. Keat A, Barkham N, Bhalla A, et al. BSR guidelines for prescribing TNF-alpha blockers in adults with ankylosing spondylitis. Report of a working party of the British Society for Rheumatology. *Rheumatology* 2005;44:939-947 (consenso)
4. Furst DE, Keystone EC, Fleischmann R, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2009. *Ann Rheum Dis* 2010;69:i2-29 (consenso)
5. Collantes E, Fernández Sueiro JL, García-Vicuña R. Actualización del Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de antagonistas del TNF $\alpha$  en las espondiloartritis, incluida la artritis psoriásica. *Reumatol Clin.* 2007;3:S61-S71 (consenso)
6. Grupo Espoguía. Guía de práctica clínica sobre el manejo de los pacientes con Espondiloartritis 2009. Disponible en: <http://www.ser.es/practicaClinica/espoguia>

En una segunda etapa, se realizó una búsqueda sistemática en PubMed, utilizando los términos y palabras clave; treatment, ankylosing spondylitis, tumour necrosis factor alpha-blockers. La búsqueda se limitó a revisiones sistemáticas, meta-análisis, ensayos clínicos controlados y estudios analíticos, en idioma inglés y español, publicados a partir del 2000.

En caso de controversia de la información y resultados reportados en los estudios, las diferencias se discutieron en consenso y se empleó el formato de juicio razonado para la formulación de recomendaciones. Se marcaron con el signo ✓ y recibieron la consideración de práctica recomendada u opinión basada en la experiencia clínica y alcanzada mediante consenso.

## 5.2 SISTEMAS DE CLASIFICACIÓN DE LA EVIDENCIA Y FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN

### Criterios para gradar la evidencia

El concepto de Medicina Basada en la Evidencia (MBE) fue desarrollado por un grupo de internistas y epidemiólogos clínicos, liderados por Gordon Guyatt, de la Escuela de Medicina de la Universidad McMaster de Canadá. En palabras de David Sackett, *“la MBE es la utilización consciente, explícita y juiciosa de la mejor evidencia clínica disponible para tomar decisiones sobre el cuidado de los pacientes individuales”* (Evidence-Based Medicine Working Group 1992, Sackett DL et al, 1996).

En esencia, la MBE pretende aportar más ciencia al arte de la medicina, siendo su objetivo disponer de la mejor información científica disponible -la evidencia- para aplicarla a la práctica clínica (Guerra Romero L, 1996)

La fase de presentación de la evidencia consiste en la organización de la información disponible según criterios relacionados con las características cualitativas, diseño y tipo de resultados de los estudios disponibles. La clasificación de la evidencia permite emitir recomendaciones sobre la inclusión o no de una intervención dentro de la GPC (Jovell AJ et al, 2006)

Existen diferentes formas de gradar la evidencia (Harbour R 2001) en función del rigor científico del diseño de los estudios pueden construirse escalas de clasificación jerárquica de la evidencia, a partir de las cuales pueden establecerse recomendaciones respecto a la adopción de un determinado procedimiento médico o intervención sanitaria (Guyatt GH et al, 1993). Aunque hay diferentes escalas de gradación de la calidad de la evidencia científica, todas ellas son muy similares entre sí.

A continuación se presentan las escalas de evidencia de cada una de las GPC utilizadas como referencia para la adopción y adaptación de las recomendaciones.

Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2009

Evidence-based recommendations for the management of ankylosing spondylitis: systematic literature search of the 3E Initiative in Rheumatology involving a broad panel of experts and practising rheumatologists. Rheumatology 2008

<b>Categorías de la evidencia</b>	<b>Fuerza de la recomendación</b>
Ia. Evidencia para meta análisis de estudios clínicos aleatorizados	A. Directamente basada en evidencia categoría I.
Ib. Evidencia de por lo menos un estudio clínico controlado aleatorizado	
Ila. Evidencia de por lo menos un estudio controlado sin aleatorización	B. Directamente basada en evidencia categoría II o recomendaciones extrapoladas de evidencia I.
IIb. Al menos otro tipo de estudio cuasiexperimental o estudios de cohorte	
III. Evidencia de un estudio descriptivo no experimental, tal como estudios comparativos, estudios de correlación, casos y controles y revisiones clínicas	C. Directamente basada en evidencia categoría III o en recomendaciones extrapoladas de evidencia categorías I ó II.
IV. Evidencia de comité de expertos, reportes, opiniones o experiencia clínica de autoridades en la materia o ambas	D. Directamente basada en evidencia categoría IV o de recomendaciones extrapoladas, de evidencias categoría II o III

Fuente: Modificado de: Shekelle P, Wolf S, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines. Developing guidelines. BMJ 1999; 3:18:593-59

Nota: El sistema de clasificación de la evidencia y grado de recomendación de Shekelle, se empleó para la calificación de evidencias y recomendaciones elaboradas de novo en la Guía de Práctica Clínica Uso de Terapia Biológica en Espondilitis Anquilosante del Adulto, México; Instituto Mexicano del Seguro Social, 2009

**ESPOGUIA, 2009. NIVELES DE EVIDENCIA DE CENTRO DE MEDICINA BASADA EN EVIDENCIA, OXFORD**

GR	NE	Eficacia y seguridad	Eficacia y seguridad de fármacos	Pronóstico	Diagnóstico	Diagnóstico diferencial prevalencia
A	1a	RS de EC (con homogeneidad*)	RS de EC "head-to-head" (con homogeneidad*)	RS de cohortes de inicio (con homogeneidad*); CDR† validadas en diferentes poblaciones	RS de estudios de diagnóstico nivel 1 (con homogeneidad*); CDR de estudios 1b multicéntricos	RS de estudios de cohortes prospectivos (con homogeneidad*)
	1b	EC individual (con IC estrecho)	EC "head-to-head" con outcomes clínicos importantes	Estudio de cohortes de inicio individual con > 80% seguimiento; CDR† validada en 1 población	Estudio de cohortes validatorio** con buenos estándares de referencia†††; CDR† validada en un centro	Estudio de cohortes prospectivo con buen seguimiento****
	1c	EC "todos o ninguno"§		Serie de casos "todos o ninguno"	Splns y SnOuts absolutos††	Serie de casos "todos o ninguno"
B	2a	RS (con homogeneidad*) de estudios de cohortes	EC "head-to-head" con outcomes surrogados validados †††	RS (con homogeneidad*) de estudios de cohortes retrospectivos o grupos control en ECs	RS (con homogeneidad*) de estudios de diagnóstico de nivel>2	RS (con homogeneidad*) de 2b y estudios mejores
	2b	Estudio individual de cohortes (o EC de baja calidad; p.e., <80% seguimiento)	EC de diferentes drogas v.placebo en pacientes similares o diferentes con outcomes importantes clínicamente o surrogados validados	Estudio de cohortes retrospectivo o seguimiento de placebos en EC; Derivación de CRD† o validada en media muestra solo §§§	Estudio de cohortes exploratorio** con buenos estándares de referencia†††; Derivación de CRD† o validada en media muestra solo §§§ o bases de datos	Estudio de cohortes retrospectivo o con bajo seguimiento
	2c	"Outcomes" Research; estudios ecológicos		"Outcomes" Research		Estudios ecológicos
	3a	RS de estudios caso-control (con homogeneidad*)	Análisis subgrupo de EC de diferentes drogas v. placebo en pacientes similares o diferentes con outcomes clínicos importantes o surrogados validados		RS de estudios >=3b (con homogeneidad*)	RS de estudios >=3b (con homogeneidad*)
	3b	Estudio individual caso-control	EC de diferentes drogas v.placebo en pacientes similares o diferentes con outcomes surrogados no validados		Estudio no consecutivo o que no aplica de forma consistente estándares de referencia	Estudio no consecutivo de cohortes o población muy limitada
C	4	Serie de casos (y estudios de cohortes o casoscontrol de baja calidad §§	Estudios observacionales y bases de datos administrativas con outcomes clínicamente importantes	Serie de casos y estudios de pronóstico de baja calidad***	Estudio de casos y controles o con estándar de referencia malo o no independiente	Serie de casos o que no se ajusta a estándares de referencia
D	5	Opinión de expertos sin evaluación crítica explícita o basada en fisiología, ciencia básica o principios	Opinión de expertos sin evaluación crítica explícita o basada en fisiología, ciencia básica o principios	Opinión de expertos sin evaluación crítica explícita o basada en fisiología, ciencia básica o principios	Opinión de expertos sin evaluación crítica explícita o basada en fisiología, ciencia básica o principios	Opinión de expertos sin evaluación crítica explícita o basada en fisiología, ciencia básica o principios

Fuente: University of Oxford. Centre for Evidence-Based Medicine. EBM Tools. Finding the Evidence. Levels of Evidence. 2001 [cited 15/02/09]; Available from: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>

**Abreviaturas:** GR=grado/fuerza de la recomendación; NE=nivel de evidencia; RS=revisión sistemática; EC=ensayo clínico; CDR= regla de decisión clínica

**Notas:** Los usuarios deben añadir un signo negativo "-" para advertir del nivel que falla en la intención de dar una respuesta concluyente como resultado de: 1) BIEN un estudio aislado con un intervalo de confianza ancho, o 2) Una revisión sistemática con heterogeneidad controvertida. En estos casos la evidencia no es concluyente, por lo que solo puede dar lugar a recomendaciones del grado D.

\* Por homogeneidad entendemos la ausencia de controversia en la heterogeneidad ya sea estadística o de diseño. Pueden existir revisiones con heterogeneidad estadística pero que no sea relevante desde el punto de vista clínico.

† Regla de Decisión Clínica. (Se trata de algoritmos o sistema de puntuación que llevan a la estimación de un pronóstico o a una clasificación diagnóstica)

‡ Ver nota número 1 arriba con respecto a cómo comprender, evaluar y utilizar ensayos u otros estudios con amplios intervalos de confianza.

§ Se cumplen cuando todos los pacientes murieron antes de que se dispusiera del tratamiento, pero ahora algunos sobreviven con él; o cuando algunos pacientes murieron antes del tratamiento, pero ninguno murió con él.

§§ Por cohorte de mala calidad entendemos aquellas que o bien no definen bien los grupos de comparación o las medidas no son del todo ciegas o realizadas de la misma y objetiva manera, o el seguimiento es incompleto o demasiado corto, o no se tienen en cuenta variables confusoras importantes. Por estudio de casos y controles de mala calidad entendemos aquellos que o bien no definen bien los grupos de comparación o las medidas no son del todo ciegas o realizadas de la misma y objetiva manera, o no se tienen en cuenta variables confusoras importantes.

§§§ Una Split-sample validation (validación en muestra partida) se logra dividiendo la muestra de forma aleatoria en dos partes, una en la que se realiza la derivación y otra en la que se valida.

†† Un "Absolute SpPin" es un hallazgo diagnóstico cuya especificidad es tan alta que un resultado Positivo "rules-in" (esto es que siempre tiene el diagnóstico). Un "Absolute SnNout" es un hallazgo diagnóstico cuya Sensibilidad es tan alta que un resultado Negativo "rules-out" (esto es que jamás tiene el diagnóstico).

‡‡ Bueno, mejor, malo y peor se refiere a las comparaciones entre tratamientos en cuanto a sus riesgos y beneficios clínicos.

††† Los estándares de referencia buenos son independientes de la prueba y se aplican de forma ciega u objetivamente a todos los pacientes. Los estándares de referencia Malos o Pobres no se aplican de forma ciega u objetiva, pero también son independientes de la prueba. La utilización de un estándar de referencia no independiente (el test está incluido o afecta a la referencia) implica que se trata de un estudio de nivel 4.

†††† Tratamientos de mejor valor son tan buenos pero más baratos, o mejores pero igual de caros o incluso menos. Tratamientos de peor valor son tan buenos pero más caros, o peores pero igual de caros o incluso más.

\*\* Los estudios de validación, comprueban la calidad de un test diagnóstico específico, basado en evidencia previa. Los estudios exploratorios recogen información y la analizan para buscar factores con asociación "significativa".

\*\*\* Por estudio de cohortes pronóstico de pobre calidad entendemos aquél en el que el muestreo está sesgado a favor de pacientes que ya han tenido el outcome, o en el que a medida del outcome se consigue en menos del 80% de los pacientes, o los outcomes se miden de una forma no objetiva o sin corrección por variables de confusión.

\*\*\*\* Un buen seguimiento en un estudio de diagnóstico diferencial es >80%, con un tiempo adecuado para que aparezcan diagnósticos alternativos (esto es de 1-6 meses en agudos ó de 1-5 años en crónicos).

ASAS/EULAR recomendaciones para el manejo de espondilitis anquilosante, 2006

Sistema de clasificación

Nivel de Evidencia	Fuerza de la recomendación
<b>Ia</b> Metaanálisis de ensayos clínicos controlados	<b>A</b> categoría de evidencia I
<b>Ib</b> Ensayos clínicos controlados	<b>B</b> Categoría evidencia II o extrapolada de evidencia I
<b>IIa</b> Estudio controlado sin aleatorización	
<b>IIb</b> Estudio cuasiexperimental	
<b>III</b> Estudios descriptivos no experimentales (estudios comparativos, de correlación y casos y controles)	<b>C</b> Categoría evidencia III o extrapolada de evidencia II o categoría I
<b>IV</b> Reporte de comité de expertos, opinión o experiencia clínica de autoridades respetadas, o ambos	<b>D</b> Categoría evidencia IV o extrapolada de evidencia III o categoría II

Fuente: Zochling J, van der Heijde D, Burgos-Vargas R, et al. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2006;65:442-452

### 5.3 CLASIFICACIÓN O ESCALAS DE LA ENFERMEDAD

**CUADRO I. CRITERIOS PARA IDENTIFICAR EL DOLOR LUMBAR INFLAMATORIO**

Prueba de tamizaje	Criterios para personas >50 años con dolor lumbar crónico
Edad de inicio > 40 años	Rigidez matutina > 30 minutos
Duración ≥ 3 meses	Mejoría con el ejercicio, no con el reposo
Aparición insidiosa	Despertar en la segunda mitad de la noche
Mejoría con el ejercicio	Dolor glúteo alternante
Rigidez matutina	
<b>Estudio inicial</b>	
Sensibilidad 95%, especificidad 76%	
<b>Estudios posteriores</b>	
Sensibilidad 23%, especificidad 38%	
Probabilidad posprueba 12.4	

Interpretación: Para clasificación, dos presentes (sensibilidad 70%, especificidad 81%, razón de verosimilitud positiva 3.7. Para diagnóstico, tres o más presentes (sensibilidad 34%, especificidad 97%, razón de verosimilitud positiva 12.4

Fuente: Burgos-Vargas R, Abud-Mendoza C, Díaz-Jouanen E, et al. Treatment guidelines for ankylosing spondylitis and its effect on Mexican rheumatology. Gac Med Mex 2009;145:41-49

**CUADRO II. CRITERIOS DE NUEVA YORK MODIFICADOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA EA.**

<b>Criterios Clínicos</b>
a) Dolor lumbar y rigidez > 3 meses de duración que mejora con el ejercicio pero no se alivia con el reposo
b) Reducción de los movimientos de la columna lumbar en los planos sagital y frontal
c) Reducción de la expansión torácica con respecto a los valores normales por edad y sexo para edad y sexo †
<b>Criterio Radiológico</b>
a) Sacroilitis bilateral de al menos grado 2 o unilateral grado 3-4
<b>Interpretación:</b> Se establece el diagnóstico de EA si se cumple el criterio radiológico y al menos uno de los clínicos. †<2,5 centímetros Espondilitis anquilosante probable si a) hay tres criterios clínicos b) existe el criterio radiográfico pero no se encuentra ningún criterio clínico

Fuente: van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984; 27:361-368

**CUADRO III. CRITERIOS DE AMOR PARA LA CLASIFICACIÓN DE LAS ESPONDILOARTRITIS (EsA).  
CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN**

<b>A. Signos clínicos o historia pasada de:</b>	<b>Puntos</b>
1. Dolor lumbar/dorsal nocturno, rigidez matutina lumbar/dorsal, o ambos	1
2. Oligoartritis asimétrica	2
3. Dolor difuso, no bien precisado, en regiones glúteas; dolor difuso en región glútea derecha o izquierda, alterno	1 ó 2
4. Dactilitis	2
5. Talalgia u otra entesopatía	2
6. Iritis	1
7. Antecedente de uretritis no gonocócica o cervicitis un mes antes del inicio de la artritis	1
8. Antecedentes de diarrea un mes antes del inicio de la artritis	1
9. Presencia o antecedente de psoriasis, balanitis, enteropatía crónica o todas ellas	2
<b>B. Signos radiológicos</b>	
10. Sacroileítis (si bilateral grado 2 o superior, unilateral grado 3 o superior)	3
<b>C. Predisposición genética</b>	
11. HLA-B27 positivo, antecedentes familiares de EA, síndrome de Reiter, psoriasis, uveítis o enteropatía	2
<b>D. Respuesta al tratamiento</b>	
12. Mejoría franca de los síntomas en 48 h con el empleo de AINE, recaída rápida (48 h) de las molestias con su interrupción, o ambos factores	2

**\*Interpretación:** Se diagnostica EsA si la suma de los puntos de los 12 criterios es  $\geq 6$  puntos.

**Abreviaturas:** EA=Espondilitis Anquilosante; AINE=Anti-inflamatorio no esteroideo

**CUADRO IV. CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN DE LAS ESPONDILOARTRITIS (EsA) AXIAL DEL GRUPO ASAS (ANKYLOSING SPONDILYTIS ASSESSMENT STUDY).**

CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN de EsA axial en pacientes con dolor lumbar >3 meses de evolución y edad de inicio <45 años	
<b>A. Criterios clínicos</b>	
1.	Lumbalgia inflamatoria†
2.	Artritis periférica (sinovitis activa presente o pasada diagnosticada por un médico)
3.	Entesitis (entesitis en talón: presencia o historia de dolor espontáneo o tumefacción a la exploración en la inserción del tendón de Aquiles o fascia plantar en el calcáneo)
4.	Dactilitis (presencia o historia de dactilitis diagnosticada por un médico)
5.	Buena respuesta a AINE (franca mejoría o desaparición del dolor lumbar a las 24-48 horas de la administración de dosis máximas de un AINE)
6.	Historia familiar (presencia en familiar de primer o segundo grado de cualquiera de: EA, psoriasis, uveítis, Are, EII)
7.	Uveítis anterior (presencia o historia de uveitis anterior confirmada por un oftalmólogo)
8.	Psoriasis (presencia o historia de psoriasis diagnosticada por un médico)
9.	EII (presencia o historia de enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa diagnosticada por un médico)
10.	HLA-B27 (test positivo utilizando técnicas de laboratorio estándar)
11.	Aumento de PCR (PCR elevada en presencia de dolor lumbar, y tras exclusión de otras causas de elevación de PCR)
<b>B. Sacroilitis en imagen</b>	
1.	Sacroilitis (radiológica, RM): sacroilitis definitiva de acuerdo con los criterios de Nueva York modificados o inflamación aguda en RM (altamente sugestiva de sacroilitis)
<b>C. Predisposición genética</b>	
1.	HLA-B27 positivo
<b>*Interpretación:</b> Se clasifican como EsA axial si se cumple el criterio de sacroilitis en imagen, y al menos uno de los clínicos, o el criterio de HLA-B27 positivo si se asocia al menos a 2 criterios clínicos.	
†Lumbalgia inflamatoria en pacientes con dolor lumbar crónico (>3 meses) si se cumplen al menos 4 de: 1) edad de inicio < 40 años; 2) inicio insidioso; 3) mejoría con el ejercicio; 4) no mejoría con el reposo; 5) dolor nocturno (con mejoría tras levantarse).	

Abreviaturas: AINE=antiinflamatorio no esteroideo; EsA=espondiloartritis; EII=enfermedad inflamatoria intestinal; Are=artritis reactiva; VSG=velocidad de sedimentación globular; PCR=proteína C reactiva; RM=resonancia magnética nuclear.

**CUADRO V. CLASIFICACIÓN DE LA SACROILITIS RADIOLÓGICA HALLAZGO**

0	Normal
1	Cambios sugestivos
2	Anormalidades mínimas: pequeñas áreas de erosión o esclerosis, sin alteración del espacio articular.
3	Anormalidades inequívocas: sacroilitis moderada o avanzada con uno o más de los siguientes: erosiones, evidencia de esclerosis, estrechamiento, ensanchamiento o anquilosis parcial
4	Anormalidad grave: anquilosis total

Nota: A mayor grado mayor daño estructural radiológico.

Fuente: Ryan LM, Carrera GF, Lightfoot RW, Jr., et al. The radiographic diagnosis of sacroiliitis. A comparison of different views with computed tomograms of the sacroiliac joint. *Arthritis Rheum* 1983;26:760-763.

**CUADRO VI. CRITERIOS DE RESPUESTA\* (ASAS)**

Mejoría de $\geq 20\%$ y mejoría absoluta de por lo menos $\geq 10$ unidades (en las escalas de 0-100) en $\geq 3$ de los 4 dominios siguientes: Evaluación global del paciente Dolor Función Inflamación
Ausencia de empeoramiento del dominio restante; empeoramiento se define como un cambio hacia empeoramiento de $\geq 20\%$ o empeoramiento absoluto de $\geq 10$ unidades (en las escalas de 0-100)

\*Evaluación global del paciente = puntuación de la evaluación global en escala visual análoga (EVA, 0-100). Dolor = puntuación del dolor en EVA (0-100). Función = puntuación del BASFI (0-100). Inflamación = 2 opciones: 1) el promedio de las puntuaciones de las dos escalas visuales análogas del BASDAI relacionadas con la rigidez matutina, o 2) duración de la rigidez matutina con un máximo de 120 min. (0-100).

Fuente: Anderson JJ, Baron G, Van der Heijde D, et al. Ankylosing spondylitis assessment group preliminary definition of shortterm improvement in ankylosing spondylitis. Arthritis Rheum. 2001;44: 1876-1886

**CUADRO VII. CRITERIOS DE REMISIÓN PARCIAL\* (ASAS)**

Valores $< 20$ (en una escala de 0-100) en cualquiera de los 4 dominios siguientes: Evaluación global del paciente Dolor Función Inflamación
--

\*Evaluación global del paciente = puntuación de la evaluación global en escala visual analoga (EVA, 0-100). Dolor = puntuación del dolor en EVA (0-100). Función = puntuación del BASFI (0-100). Inflamación = dos opciones: 1) el promedio de los puntuaciones de las dos escalas visuales análogas del BASDAI relacionadas con la rigidez matutina, o-2) duración de la rigidez matutina con un máximo de 120 min. (0-100).

Fuente: Anderson JJ, Baron G, Van der Heijde D, et al. Ankylosing spondylitis assessment group preliminary definition of shortterm improvement in ankylosing spondylitis. Arthritis Rheum. 2001;44: 1876-1886

**CUADRO VIII. RECOMENDACIONES DEL COLEGIO MEXICANO DE REUMATOLOGÍA PARA LA DETECCIÓN DE TUBERCULOSIS EN CANDIDATOS A TRATAMIENTO CON AGENTES BIOLÓGICOS**

Antes de iniciar cualquier agente biológico, se deberán practicar los siguientes estudios Radiografía del tórax Hallazgos sugerentes de tuberculosis Complejo de Gohn o granuloma calcificado Derrame pleural o paquipleuritis Imágenes apicales anormales Cualquier patrón o imagen neumónica pulmonar Bronquiectasias, bulas o calcificación Imagen o patrón intersticial Nódulo único o nódulos múltiples Fibrosis Prueba con el derivado proteico purificado (PPD) Utilizar 5 UI Leer el resultado a las 48 y 72 h Calificar el resultado como positivo si el diámetro de la induración es $\geq 5$ mm.
---

Fuente: Comité Mexicano del Consenso de Biológicos. Guías y recomendaciones del Colegio Mexicano de reumatología para el uso de agentes biológicos en enfermos reumáticos. Reumatol Clín 2006;2:78-89

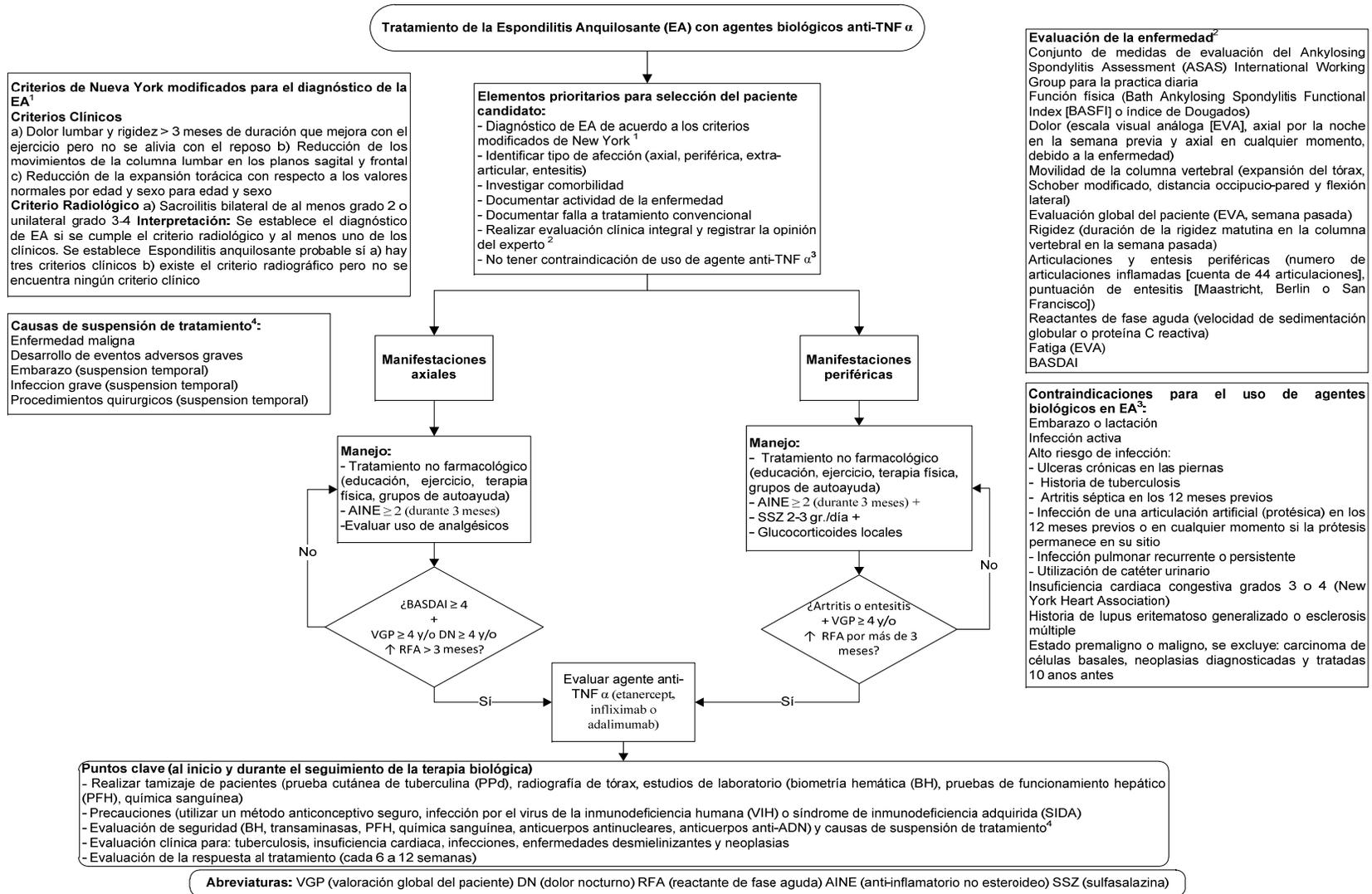
5.4 MEDICAMENTOS

CUADRO I. MEDICAMENTOS INDICADOS EN EL TRATAMIENTO DE LA ESPONDILITIS ANQUILOSANTE

Clave	Principio Activo	Dosis recomendada	Presentación	Tiempo (período de uso)	Efectos adversos	Interacciones	Contraindicaciones
4510	Etanercept	Subcutánea. Artritis psoriásica y espondilitis anquilosante: Adultos: 25 mg dos veces por semana. Niños: 0.4 mg / kg de peso corporal, hasta 25 mg dos veces por semana, separada cada dosis por 3 ó 4 días. 100 mg por semana.	Solución inyectable. Cada frasco con liofilizado contiene: Etanercept 25.0 mg. Envase con 4 frascos ampula, 4 jeringas con 1 ml de diluyente y 8 almohadillas o 4 jeringas prellenadas con 0.5 ml.	1 año	Reacción en el sitio de la inyección, cefalea, infección respiratoria alta, infección no respiratoria, mareos, tos, astenia, dolor abdominal, rash cutáneo bronquitis, cistitis; hemorragia, hematoma, fiebre; prurito; formación de autoanticuerpos	tasa superior de infecciones graves en concomitancia con: anakinra. Incremento de la incidencia de reacciones adversas graves en concomitancia con: abatacept. Disminución del recuento medio de glóbulos blancos en concomitancia con: sulfasalazina	Hipersensibilidad al fármaco o a cualquier otro componente de la fórmula. Sepsis
4508	Infliximab	Intravenosa (infusión, durante 2 horas). Espondilitis anquilosante y Artritis psoriásica: 5 mg / kg, seguida de 5 mg/Kg a las 2 y 6 semanas, y después cada 8 semanas. Administrar diluido en soluciones intravenosas envasadas en frascos de vidrio.	Solución inyectable. El frasco ampula con liofilizado contiene: Infliximab 100 mg. Envase con un frasco ampula con liofilizado e instructivo.	1 año	Cefalea, mareo, rubor, náusea, diarrea, dolor abdominal, dispepsia, exantema, prurito, urticaria, fatiga, infecciones de tracto respiratorio alto, dolor torácico  infección viral; reacción similar a enf. de suero; disnea, sinusitis; hiperhidrosis, sequedad cutánea; reacciones relacionadas con la perfusión, fiebre; elevación transaminasas hepáticas.	No se recomienda con anakinra, vacunas de microorganismos vivos, niños <=17 años excepto en la enfermedad de Crohn que no se ha estudiado en < 6 años.	Hipersensibilidad al fármaco, a proteínas murinas o a cualquiera de sus excipientes. Sepsis.
4512	Adalimumab	Subcutánea. Adultos: Artritis psoriásica y espondilitis anquilosante 40 mg cada 15 días.	Solución inyectable . Cada frasco ampula o jeringa prellenada con 0.8 ml contienen: Adalimumab 40.0 mg. Envase con una jeringa prellenada o un frasco ampula y jeringa.	1 año	Dolor en el sitio de la inyección, anemia, hiperlipidemia, cefalea, mareos, infecciones de vías respiratorias superiores e inferiores, náusea, diarrea, dolor de garganta, rash, prurito, infecciones del tracto urinario, herpes simple, síndrome gripal, dolor abdominal  Infecciones del tracto urinario, herpéticas víricas, gripe, candidiasis; parestesias; tos, diarrea, estomatitis, ulceración bucal; prurito; dolor musculoesquelético; reacción en el lugar de inyección, fatiga, pirexia; aumento de las enzimas hepáticas.	No recomendado con: vacunas vivas, anakinra o abatacept. Puede producir anticuerpos autoinmunes.	Hipersensibilidad al medicamento o a cualquiera de sus componentes tuberculosis activa u otras infecciones graves tales como sepsis, e infecciones oportunistas; insuficiencia cardíaca moderada a grave.

5.5 ALGORITMO

ALGORITMO 1. TRATAMIENTO E INDICACIONES DE APIA BIOLÓGICA CON AGENTES ANTI-TNF $\alpha$  EN EA



## 6. GLOSARIO

**Cuestionario BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index):** es un índice de actividad compuesto que utiliza escalas con descriptores numéricos de 0 a 10 (preferible aunque alternativamente se puede utilizar una escala visual análoga [EVA]). Consta de 6 preguntas (cada una con puntuación de 0 a 10) de diferentes dominios relacionados con la actividad de la enfermedad. Estos dominios incluyen la fatiga (A), dolor en el esqueleto axial (B), dolor e inflamación en articulaciones periféricas (C), dolor al tacto o a la presión (D), la intensidad de la rigidez matutina (E), y la duración de la rigidez matutina. Valores altos en el BASDAI indican mayor actividad de la enfermedad.

**Cuestionario BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index):** es un cuestionario de 10 preguntas que utiliza escalas horizontales con descriptores numéricos de 0 a 10 (preferible, aunque alternativamente se puede utilizar una EVA). El BASFI evalúa la discapacidad física auto-percibida para realizar diversas actividades básicas de la vida diaria. La puntuación global es el promedio de las puntuaciones de cada una de las 10 preguntas y va, de 0 (mejor función) a 10 (peor función).

**Índice BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index):** índice que combina diferentes medidas metroológicas (distancia trago-pared, rotación cervical, distancia intermaleolar, flexión lateral lumbar y prueba de Schöber).

**Remisión de la enfermedad:** ausencia de síntomas, signos y cualquier otro dato indicativo de actividad de la EA.

**Actividad de la enfermedad:** a la presencia a los 3-4 meses de, en las formas axiales un BASDAI  $\geq 4$  y al menos uno de: valoración global del paciente  $>4$ , dolor espinal nocturno  $>4$ , aumento de reactantes de fase aguda. En las formas periféricas, la persistencia de artritis y/o entesitis en  $\geq 1$  localización y al menos uno de: VGP  $>4$ , aumento de reactantes de fase aguda.

**Menor actividad clínica posible:** BASDAI  $\leq 2$  VGP  $< 2$ , alternativamente BASDAI, valoración global del paciente y dolor espinal nocturno  $< 4$

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Akkoc N, Khan MA. Epidemiology of ankylosing spondylitis and related spondyloarthropathies. En: Weissman MH, van der Heijde D, Reveille JD, editors. *Ankylosing spondylitis and the spondyloarthropathies*. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2006. pp. 117-131
2. Allanore Y, Sellam J, Batteux F, et al. Induction of autoantibodies in refractory rheumatoid arthritis treated by infliximab. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22:756-758
3. Anderson JJ, Baron G, Van der Heijde D, et al. Ankylosing spondylitis assessment group preliminary definition of shortterm improvement in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2001;44: 1876-1886
4. Arellano J, Vallejo M, Jimenez J, et al. HLA-B27 and ankylosing spondylitis in the Mexican Mestizo population. *Tissue Antigens* 1984;23:112-116
5. Askling J, Klareskog L, Blomqvist P, et al. Risk for malignant lymphoma in ankylosing spondylitis: a nationwide Swedish case-control study. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1184-1187
6. Bacquet-Deschryver H, Jouen F, Quillard M, et al. Impact of three anti-TNFalpha biologics on existing and emergent autoimmunity in rheumatoid arthritis and spondylarthropathy patients. *J Clin Immunol* 2008;28:445-455
7. Baraliakos X, Brandt J, Listing J, et al. Outcome of patients with active ankylosing spondylitis after two years of therapy with etanercept: clinical and magnetic resonance imaging data. *Arthritis Rheum* 2005;53:856-863
8. 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;52:1216-1223
9. Baraliakos X, Listing J, Rudwaleit M, et al. Radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis after 2 years of treatment with the tumour necrosis factor alpha antibody infliximab. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1462-1466
10. Baraliakos X, Listing J, Brandt J, et al. Radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis after 4 yrs of treatment with the anti-TNF-alpha antibody infliximab. *Rheumatology* 2007;46:1450-1453
11. Barlow JH, Wright CC, Williams B, Keat A. Work disability among people with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2001;45:424-429
12. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, et al. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA* 2006;295:2275-2285
13. Boonen A, Chorus A, Miedema H, et al. Employment, work disability, and work days lost in patients with ankylosing spondylitis: a cross sectional study of Dutch patients. *Ann Rheum Dis* 2001;60:353-358
14. Boonen A. Socioeconomic consequences of ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20: S23-S26
15. Boonen A, de Vet H, van der Heijde D, van der Linden S. Work status and its determinants among patients with ankylosing spondylitis: a systematic literature review. *J Rheumatol* 2001; 28:1056-1062
16. Brandt J, Khariouzov A, Listing J, et al. Six-month results of a double-blind, placebo-controlled trial of etanercept treatment in patients with active ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2003;48:1667-1675
17. Brandt J, Listing J, Haibel H, et al. Long-term efficacy and safety of etanercept after readministration in patients with active ankylosing spondylitis. *Rheumatology* 2005;44:342-348
18. Braun J, Brandt J, Listing J, et al. 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;48:2224-2233

19. Braun J, Baraliakos X. Treatment of ankylosing spondylitis and other spondyloarthritides. *Curr Opin Rheumatol* 2009;21:324-34
20. Braun J, Bollow M, Remlinger G, et al. Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis Rheum* 1998;41:58-67
21. Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Burmester G et al. Two-year maintenance of efficacy and safety of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:229-234
22. Braun J, Pincus T. Mortality, course and prognosis of patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20: S16-S22
23. 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;67:340-345
24. Braun J, McHugh N, Singh A, Wajdula JS, Sato R. Improvement in patient-reported outcomes for patients with ankylosing spondylitis treated with etanercept 50 mg once-weekly and 25 mg twice-weekly. *Rheumatology* 2007 ;46:999-1004
25. Braun J, Landewé R, Hermann KG, et al. Major reduction in spinal inflammation in patients with ankylosing spondylitis after treatment with infliximab: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum* 2006 ;54:1646-1652
26. Braun J, van der Heijde D, Doyle MK, et al. Improvement in hemoglobin levels in patients with ankylosing spondylitis treated with infliximab. *Arthritis Rheum* 2009;61:1032-1036
27. Braun J, Deodhar A, Dijkmans B, et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis over a two-year period. *Arthritis Rheum* 2008;59:1270-1278
28. Braun J, Baraliakos X, Brandt J, et al. Persistent clinical response to the anti-TNF-alpha antibody infliximab in patients with ankylosing spondylitis over 3 years. *Rheumatology* 2005;44:670-676
29. Braun J, Davis J, Dougados M, et al. 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
30. Breban M, Vignon E, Claudepierre P, et al. Efficacy of infliximab in refractory ankylosing spondylitis: results of a six-month open-label study. *Rheumatology* 2002;41:1280-1285
31. Breban M, Ravaud P, Claudepierre P, et al. Maintenance of infliximab treatment in ankylosing spondylitis: results of a one-year randomized controlled trial comparing systematic versus on-demand treatment. *Arthritis Rheum* 2008;58:88-97
32. Burgos-Vargas R, Rojas-Serrano J. Predictors of response to tumor necrosis factor-alpha blockers in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2005;32:1637-1640
33. Burgos-Vargas R, Abud-Mendoza C, Díaz-Jouanen E, et al. Treatment guidelines for ankylosing spondylitis and its effect on Mexican rheumatology. *Gac Med Mex* 2009;145:41-49
34. Burgos-Vargas R, Naranjo A, Castillo J, Katona G. Ankylosing spondylitis in the Mexican mestizo: patterns of disease according to age at onset. *J Rheumatol* 1989;16:186-191
35. Burgos-Vargas R, Braun J., Casasola-Vargas J, Sieper J. Eficacia de los agentes biológicos en la espondilitis anquilosante. *Reumatol Clin* 2005;1:S24-S41
36. Calin A, Dijkmans BA, Emery P, et al. Outcomes of a multicentre randomised clinical trial of etanercept to treat ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2004 ;63:1594-1600
37. Cantini F, Niccoli L, Benucci M, et al. Switching from infliximab to once-weekly administration of 50 mg etanercept in resistant or intolerant patients with ankylosing spondylitis: results of a fifty-four-week study. *Arthritis Rheum* 2006 ;55:812-816
38. Carbone LD, Cooper C, Michet CJ, et al. Ankylosing spondylitis in Rochester, Minnesota, 1935-1989. Is the epidemiology changing? *Arthritis Rheum* 1992;35:1476-1482
39. Choi CB, Kim TJ, Park HJ, et al. Safety and clinical responses in ankylosing spondylitis after three months of etanercept therapy. *J Korean Med Sci* 2008 ;23:852-856

40. Chorus AM, Boonen A, Miedema HS, et al. Employment perspectives of patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2002;61: 693-699
41. Collantesa E, Fernández Sueiro JL, García-Vicuña R. Actualización del Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de antagonistas del TNF $\alpha$  en las espondiloartritis, incluida la artritis psoriásica. *Reumatol Clin*. 2007;3:S61-S71
42. Comité Mexicano del Consenso de Biológicos. Guías y recomendaciones del Colegio Mexicano de reumatología para el uso de agentes biológicos en enfermos reumáticos. *Reumatol Clin* 2006;2:78-89
43. Davis JC Jr, van der Heijde DM, Braun J, et al. Efficacy and safety of up to 192 weeks of etanercept therapy in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:346-352
44. Davis JC Jr, van der Heijde DM, Braun J, et al. Sustained durability and tolerability of etanercept in ankylosing spondylitis for 96 weeks. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1157-1162
45. Davis JC Jr. Understanding the role of tumor necrosis factor inhibition in ankylosing spondylitis. *Semin Arthritis Rheum* 2005;34:668-677
46. Davis JC Jr, van Der Heijde D, Braun J, et al. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003;48:3230-3236
47. Davis JC, van der Heijde D, Dougados M, Woolley JM. Reductions in health-related quality of life in patients with ankylosing spondylitis and improvements with etanercept therapy. *Arthritis Rheum* 2005;53:494-501
48. Davis JC Jr, Revicki D, van der Heijde DM, et al. Health-related quality of life outcomes in patients with active ankylosing spondylitis treated with adalimumab: results from a randomized controlled study. *Arthritis Rheum* 2007 ;57:1050-1057
49. Doran MF, Brophy S, MacKay K, Taylor G, Calin A. Predictors of longterm outcome in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2003;30:316-320
50. Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA* 1992;268:2420-2425
51. Fautrel B, Benhamou M, Breban M, et al. Cost effectiveness of two therapeutic regimens of infliximab in ankylosing spondylitis: economic evaluation within a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2010;69:424-427
52. Fleischmann R, Baumgartner SW, Weisman MH, et al. Long term safety of etanercept in elderly subjects with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:379-384
53. Fraga A, Gorodezky C, Lavallo C, et al. HLA-B27 in Mexican patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1979;22:302
54. Furst DE, Keystone EC, Fleischmann R, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2009. *Ann Rheum Dis* 2010;69:i2-29
55. Giardina AR, Ferrante A, Ciccia F, et al. A 2-year comparative open label randomized study of efficacy and safety of etanercept and infliximab in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int*. 2009 Oct 23. [Epub ahead of print]
56. Gossec L, Le Henanff A, Breban M, et al. Continuation of treatment with infliximab in ankylosing spondylitis: 2-yr open follow-up. *Rheumatology* 2006 ;45:859-862
57. Guerra Romero L. La medicina basada en la evidencia: un intento de acercar la ciencia al arte de la práctica clínica. *Med Clin (Barc)* 1996;107:377-382
58. Grupo Espoguía. Guía de práctica clínica sobre el manejo de los pacientes con Espondiloartritis 2009. Disponible en: <http://www.ser.es/practicaClinica/espoguia>
59. Haibel H, Rudwaleit M, Brandt HC, et al. Adalimumab reduces spinal symptoms in active ankylosing spondylitis: clinical and magnetic resonance imaging results of a fifty-two-week open-label trial. *Arthritis Rheum* 2006;54:678-681
60. Heiberg MS, Koldingsnes W, Mikkelsen K, et al. The comparative one-year performance of anti-tumor necrosis factor alpha drugs in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: results from a longitudinal, observational, multicenter study. *Arthritis Rheum* 2008;59:234-240

61. Hyrich KL, Silman AJ, Watson KD, et al. Anti-tumour necrosis factor alpha therapy in rheumatoid arthritis: an update on safety. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1538-1543
62. Hyrich KL, Symmons DP, Watson KD, et al. Pregnancy outcome in women who were exposed to anti-tumor necrosis factor agents: results from a national population register. *Arthritis Rheum* 2006;54:2701-2702
63. Kain T, Zochling J, Taylor A, et al. Evidence-based recommendations for the diagnosis of ankylosing spondylitis: results from the Australian 3E initiative in rheumatology. *Med J Aust* 2008;188:235-237.
64. Katz JA, Antoni C, Keenan GF, et al. Outcome of pregnancy in women receiving infliximab for the treatment of Crohn's disease and rheumatoid arthritis. *Am J Gastroenterol* 2004;99:2385-2392
65. Keat A, Barkham N, Bhalla A, et al. BSR guidelines for prescribing TNF-alpha blockers in adults with ankylosing spondylitis. Report of a working party of the British Society for Rheumatology. *Rheumatology* 2005;44:939-947
66. Khanna D, McMahon M, Furst DE. Anti-tumor necrosis factor alpha therapy and heart failure: what have we learned and where do we go from here? *Arthritis Rheum* 2004;50:1040-1050
67. Krzysiek R, Breban M, Ravaud P, et al. Circulating concentration of infliximab and response to treatment in ankylosing spondylitis: results from a randomized control study. *Arthritis Rheum* 2009;61:569-576
68. Lambert RG, Salonen D, Rahman P, et al. Adalimumab significantly reduces both spinal and sacroiliac joint inflammation in patients with ankylosing spondylitis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2007;56:4005-4014
69. Lehtinen K. Mortality and causes of death in 398 patients admitted to hospital with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1993;52:174-176
70. Li EK, Griffith JF, Lee VW, et al. Short-term efficacy of combination methotrexate and infliximab in patients with ankylosing spondylitis: a clinical and magnetic resonance imaging correlation. *Rheumatology* 2008;47:1358-1363
71. Lord PA, Farragher TM, Lunt M, et al. Predictors of response to anti-TNF therapy in ankylosing spondylitis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology* 2010;49:563-570
72. McLeod C, Bagust A, Boland A, et al. Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2007;11(28):1-158
73. Maksymowych WP, Jhangri GS, Lambert RG, et al. Infliximab in ankylosing spondylitis: a prospective observational inception cohort analysis of efficacy and safety. *J Rheumatol.* 2002 May;29(5):959-965
74. Marzo-Ortega H, McGonagle D, Jarrett S, et al. Infliximab in combination with methotrexate in active ankylosing spondylitis: a clinical and imaging study. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1568-1575
75. Mease PJ. Spondyloarthritis update: new insights regarding classification, pathophysiology, and management. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2008;66:203-209
76. Mohan N, Edwards ET, Cupps TR, et al. Demyelination occurring during anti-tumor necrosis factor alpha therapy for inflammatory arthritides. *Arthritis Rheum* 2001;44:2862-2869
77. Mould-Quevedo J, Peláez-Ballestas I, Vázquez-Mellado J, et al. Social costs of the most common inflammatory rheumatic diseases in Mexico from the patient's perspective. *Gac Med Mex* 2008;144:225-231
78. Nikas SN, Alamanos Y, Voulgari PV, et al. Infliximab treatment in ankylosing spondylitis: an observational study. *Ann Rheum Dis* 2005;64:940-942
79. Oldroyd J, Schachna L, Buchbinder R, et al. Ankylosing spondylitis patients commencing biologic therapy have high baseline levels of comorbidity: a report from the Australian rheumatology association database. *Int J Rheumatol* 2009;2009:268569. Epub 2009 Aug 2
80. Ramos-Remus C, Macías MA, Suárez Almazor ME. Labor status and working days lost in a consecutive sample of 103 patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1997;40:1392
81. Rudwaleit M, Baraliakos X, Listing J, et al. Magnetic resonance imaging of the spine and the sacroiliac joints in ankylosing spondylitis and undifferentiated spondyloarthritis during treatment with etanercept. *Ann Rheum Dis* 2005 ;64:1305-1310

82. Rudwaleit M, Claudepierre P, Wordsworth P et al. Effectiveness, safety, and predictors of good clinical response in 1250 patients treated with adalimumab for active ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2009; 36:801–808
83. Rudwaleit M, Olivieri I, Boki KA, et al. Adalimumab is effective and well tolerated in treating patients with ankylosing spondylitis who have advanced spinal fusion. *Rheumatology* 2009;48:551-557
84. Rudwaleit M, Listing J, Brandt J et al. Prediction of a major clinical response (BASDAI 50) to tumour necrosis factor alpha blockers in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:665–670
85. Rudwaleit M, Claudepierre P, Kron M, et al. Effectiveness of adalimumab in treating patients with ankylosing spondylitis associated with enthesitis and peripheral arthritis. *Arthritis Res Ther* 2010;12:R43
86. Rudwaleit M, Rødevand E, Holck P, et al. 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
87. Salliot C, Gossec L, Ruysen-Witrand A, et al. Infections during tumour necrosis factor-alpha blocker therapy for rheumatic diseases in daily practice: a systematic retrospective study of 709 patients. *Rheumatology* 2007 ;46:327-334
88. Sieper J, Baraliakos X, Listing J, et al. Persistent reduction of spinal inflammation as assessed by magnetic resonance imaging in patients with ankylosing spondylitis after 2 yrs of treatment with the anti-tumour necrosis factor agent infliximab. *Rheumatology* 2005;44:1525-1530
89. Sidiropoulos PI, Hatemi G, Song IH, et al. Evidence-based recommendations for the management of ankylosing spondylitis: systematic literature search of the 3E Initiative in Rheumatology involving a broad panel of experts and practising rheumatologists. *Rheumatology* 2008;47:355-361
90. Sfikakis PP. The first decade of biologic TNF antagonists in clinical practice: lessons learned, unresolved issues and future directions. *Curr Dir Autoimmun* 2010;11:180-210
91. van der Heijde D, Da Silva JC, Dougados M, et al. Etanercept 50 mg once weekly is as effective as 25 mg twice weekly in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1572-1577
92. van der Heijde D, Landewé R, Baraliakos X, et al. Radiographic findings following two years of infliximab therapy in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2008;58:3063-3070
93. van der Heijde D, Landewé R, Einstein S, et al. Radiographic progression of ankylosing spondylitis after up to two years of treatment with etanercept. *Arthritis Rheum* 2008;58:1324-1331
94. 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
95. van der Heijde D, Han C, DeVlam K, et al. Infliximab improves productivity and reduces workday loss in patients with ankylosing spondylitis: results from a randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2006;55:569-574
96. van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, 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;54:2136-2146
97. van der Heijde D, Pangan AL, Schiff MH, et al. Adalimumab effectively reduces the signs and symptoms of active ankylosing spondylitis in patients with total spinal ankylosis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1218-1221
98. van der Heijde DM, Revicki DA, Gooch KL, et al. Physical function, disease activity, and health-related quality-of-life outcomes after 3 years of adalimumab treatment in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther* 2009;11:R124
99. van der Heijde D, Salonen D, Weissman BN, et al. 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
100. Visvanathan S, van der Heijde D, Deodhar A, et al. 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;68:175-182
101. Ward MM. Predictors of the progression of functional disability in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2002;29:1420-1425
102. Ward MM. Functional disability predicts total costs in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2002;46:223-231
103. Zochling J, van der Heijde D, Burgos-Vargas R, et al. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:442-452

## 8. AGRADECIMIENTOS

El grupo de trabajo manifiesta su sincero agradecimiento a quienes hicieron posible la elaboración de esta guía, por contribuir en la planeación, la movilización de los profesionales de salud, la organización de las reuniones y talleres, la integración del grupo de trabajo, la realización del protocolo de búsqueda y la concepción del documento, así como su solidaridad institucional.

### Instituto Mexicano de Seguro Social / IMSS

<b>NOMBRE</b>	<b>CARGO/ADSCRIPCIÓN</b>
Srita. Laura Fraire Hernández	Secretaria División de Excelencia Clínica. Coordinación de UMAE
Sr. Carlos Hernández Bautista	Mensajería División de Excelencia Clínica. Coordinación de UMAE

## 9. COMITÉ ACADÉMICO.

### Instituto Mexicano del Seguro Social, División de Excelencia Clínica Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad / CUMAE

Dr. José de Jesús González Izquierdo	Coordinador de Unidades Médicas de Alta Especialidad
Dr. Arturo Viniestra Osorio	Jefe de División
Dra. Laura del Pilar Torres Arreola	Jefa de Área de Desarrollo de Guías de Práctica Clínica
Dra. Adriana Abigail Valenzuela Flores	Jefa del Área de Implantación y Evaluación de Guías de Práctica Clínica Clínicos
Dra. María del Rocío Rábago Rodríguez	Jefa de Área de Innovación de Procesos
Dra. Rita Delia Díaz Ramos	Jefa de Área de Proyectos y Programas Clínicos
Dr. Rodolfo de Jesús Castaño Guerra	Je fe de área
Dra. María Luisa Peralta Pedrero	Coordinadora de Programas Médicos
Dr. Antonio Barrera Cruz	Coordinador de Programas Médicos
Dra. Virginia Rosario Cortés Casimiro	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. Aidé María Sandoval Mex	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. Yuribia Karina Millán Gámez	Coordinadora de Programas Médicos
Dr. Carlos Martínez Murillo	Coordinador de Programas Médicos
Dra. María Antonia Basavilvazo Rodríguez	Coordinadora de Programas Médicos
Dr. Juan Humberto Medina Chávez	Coordinador de Programas Médicos
Dra. Gloria Concepción Huerta García	Coordinadora de Programas Médicos
Lic. María Eugenia Mancilla García	Coordinadora de Programas de Enfermería
Lic. Héctor Dorantes Delgado	Analista Coordinador
Lic. Abraham Ruiz López	Analista Coordinador

## 10. DIRECTORIO SECTORIAL Y DEL CENTRO DESARROLLADOR

### Directorio sectorial.

#### Secretaría de Salud

Dr. José Ángel Córdova Villalobos

#### Secretario de Salud

#### Instituto Mexicano del Seguro Social / IMSS

Mtro. Daniel Karam Toumeh

#### Director General

#### Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los Trabajadores del Estado / ISSSTE

Lic. Jesús Villalobos López

#### Director General

#### Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia / DIF

Lic. María Cecilia Landerreche Gómez Morín

#### Titular del organismo SNDIF

#### Petróleos Mexicanos / PEMEX

Dr. Juan José Suárez Coppel

#### Director General

#### Secretaría de Marina

Almirante Mariano Francisco Saynez Mendoza

#### Secretario de Marina

#### Secretaría de la Defensa Nacional

General Guillermo Galván Galván

#### Secretario de la Defensa Nacional

#### Consejo de Salubridad General

Dr. Enrique Ruelas Barajas

#### Secretario del Consejo de Salubridad General

### Directorio institucional.

#### Instituto Mexicano del Seguro Social

Dr. Santiago Echevarría Zuno

#### Director de Prestaciones Médicas

Dr. Fernando José Sandoval Castellanos

#### Titular de la Unidad de Atención Médica

Dr. José de Jesús González Izquierdo

#### Coordinador de Unidades Médicas de Alta Especialidad

Dra. Leticia Aguilar Sánchez

#### Coordinadora de Áreas Médicas

Dr. Arturo Viniegra Osorio

#### División de Excelencia Clínica

## 11. COMITÉ NACIONAL DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Dra. Maki Esther Ortiz Domínguez <b>Subsecretaria de Integración y Desarrollo del Sector Salud</b>	Presidenta
M en A María Luisa González Rétiz <b>Directora General del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud</b>	Titular y Suplente del presidente del CNGPC
Dr. Esteban Hernández San Román <b>Director de Evaluación de Tecnologías en Salud, CENETEC</b>	Secretario Técnico
Dr. Mauricio Hernández Ávila <b>Subsecretario de Prevención y Promoción de la Salud</b>	Titular
Dr. Romeo Rodríguez Suárez <b>Titular de la Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad</b>	Titular
Mtro. Salomón Chertorivski Woldenberg <b>Comisionado Nacional de Protección Social en Salud</b>	Titular
Dr. Jorge Manuel Sánchez González <b>Secretario Técnico del Consejo Nacional de Salud</b>	Titular
Dr. Pedro Rizo Ríos <b>Director General Adjunto de Priorización del Consejo de Salubridad General</b>	Titular
General de Brigada M. C. Ángel Sergio Olivares Morales <b>Director General de Sanidad Militar de la Secretaría de la Defensa Nacional</b>	Titular
Vicealmirante Servicio de Sanidad Naval, M. C. Rafael Ángel Delgado Nieto <b>Director General Adjunto de Sanidad Naval de la Secretaría de Marina, Armada de México</b>	Titular
Dr. Santiago Echevarría Zuno <b>Director de Prestaciones Médicas del Instituto Mexicano del Seguro Social</b>	Titular
Dr. Gabriel Ricardo Manuell Lee <b>Director Médico del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado</b>	Titular
Dr. Víctor Manuel Vázquez Zárate <b>Subdirector de Servicios de Salud de Petróleos Mexicanos</b>	Titular
Lic. Guadalupe Fernández Vega Albafull <b>Directora General de Rehabilitación y Asistencia Social del Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia</b>	Titular
Dr. Germán Enrique Fajardo Dolci <b>Comisionado Nacional de Arbitraje Médico</b>	Titular
Dr. Rafael A. L. Santana Mondragón <b>Director General de Calidad y Educación en Salud</b>	Titular
Dr. Francisco Garrido Latorre <b>Director General de Evaluación del Desempeño</b>	Titular
Dra. Gabriela Villarreal Levy <b>Directora General de Información en Salud</b>	Titular
Dr. James Gómez Montes <b>Director General de los Servicios de Salud y Director General del Instituto de Salud en el Estado de Chiapas</b>	Titular 2011-2012
Dr. José Armando Ahued Ortega <b>Secretario de Salud del Gobierno del Distrito Federal</b>	Titular 2011-2012
Dr. José Jesús Bernardo Campillo García <b>Secretario de Salud Pública y Presidente Ejecutivo de los Servicios de Salud en el Estado de Sonora</b>	Titular 2011-2012
Dr. David Kershenobich Stalnikowitz <b>Presidente de la Academia Nacional de Medicina</b>	Titular
Acad. Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo <b>Presidente de la Academia Mexicana de Cirugía</b>	Titular
Dra. Mercedes Juan López <b>Presidente Ejecutivo de la Fundación Mexicana para la Salud</b>	Asesor Permanente
Dr. Jesús Eduardo Noyola Bernal <b>Presidente de la Asociación Mexicana de Facultades y Escuelas de Medicina</b>	Asesor Permanente
Dr. Francisco Bañuelos Téllez <b>Presidente de la Asociación Mexicana de Hospitales</b>	Asesor Permanente
Dr. Sigfrido Rangel Fraustro <b>Presidente de la Sociedad Mexicana de Calidad de Atención a la Salud</b>	Asesor Permanente