

Terapias biológicas en espondiloartritis: ¿cuándo y cómo?

Jordi Gratacós Masmitjà

Servicio de Reumatología. Hospital Sabadell. Sabadell (Barcelona). España.

Introducción

La familia de las espondiloartritis incluye un grupo heterogéneo de reumatismos inflamatorios crónicos de etiología desconocida, que comparten en común una base genética (HLA-B27) y unos síntomas clínicos caracterizados por entesitis, artritis y una serie de manifestaciones extraarticulares entre las que destacan: uveítis, afectación cutánea y digestiva. Se incluyen dentro de este grupo la espondilitis anquilosante (EA), las artritis reactivas, la artritis psoriásica (APs), la artritis asociada a las enfermedades inflamatorias intestinales (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), un subgrupo de la artritis crónica juvenil y pacientes con rasgos clínicos de espondiloartritis que cumplen los criterios del European Spondylarthropathy Study Group (ESSG)¹ y/o los de Amor et al², pero que no reúnen criterios de una espondiloartritis definida y que se incluyen en el término de espondiloartritis indiferenciada; muchos de estos pacientes acabarán evolucionando hacia una espondiloartritis definida.

El tratamiento de la EA se basa fundamentalmente en el uso de los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y la terapia física, con una eficacia demostrada sobre todo en el control de los síntomas vertebrales. Hay poca evidencia científica de que los denominados fármacos modificadores de enfermedad (FAME), habitualmente utilizados para la artritis reumatoide (AR) sean eficaces en la EA. La sulfasalazina ha demostrado, en estudios controlados, que es efectiva, aunque de forma modesta, en las manifestaciones periféricas³, pero es más dudosa su utilidad en las formas axiales. Algunos FAME como: metotrexato, ciclosporina A, sulfasalazina y leflunomida, se han mostrado eficaces en el tratamiento sintomático de la APs. No se ha demostrado, sin embargo, que ninguno de estos tratamientos sea capaz de frenar la progresión del daño estructural en pacientes con EA o APs.

Un número notable de pacientes con distintas formas de espondiloartritis tienen resistencia al tratamiento

con AINE y FAME. Diversos estudios científicos han mostrado un papel relevante del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) en el desarrollo y mantenimiento de la respuesta inflamatoria tanto articular como cutánea en estos pacientes. Por otra parte, distintos estudios controlados en pacientes con EA y APs han demostrado el beneficio clínico de los agentes antagonistas del TNF α : el receptor soluble del TNF α (etanercept) y los anticuerpos monoclonales anti-TNF α (infliximab y adalimumab) en pacientes con resistencia al tratamiento convencional⁴⁻⁶. Los 3 fármacos están registrados actualmente para el tratamiento de la EA y la artritis psoriásica resistentes al tratamiento convencional.

En este documento, se plantea ¿cómo y cuándo utilizar la terapia anti-TNF α , se hace énfasis especial en la espondilitis anquilosante y en la artritis psoriásica, las dos enfermedades del grupo de las espondiloartritis, en las que existe aprobación en nuestro país para el uso de terapias biológicas; no obstante, las mismas recomendaciones pueden servir, teniendo en cuenta las características propias de cada paciente, en el resto de las espondiloartritis.

¿Cuándo debe plantearse la terapia anti-TNF?

La principal indicación de esta terapia es en los pacientes con enfermedad activa de forma mantenida a pesar del tratamiento correcto con los fármacos (AINE y/o FAME) que se han mostrado eficaces en cada una de las situaciones concretas que se pueden plantear. Al ser ésta la principal indicación, no se desarrollará en este documento pues es motivo de extensa reflexión en la primera revisión del documento de consenso de terapias biológicas en las espondiloartritis que se incluye en este número de REUMATOLOGÍA CLÍNICA. Sin embargo, se dan dos situaciones, tanto la posibilidad de predecir en fases precoces el pronóstico de la enfermedad como la posible respuesta de estos pacientes a la terapia anti-TNF, dos situaciones que podrían hacer replantear o ayudar a definir un poco más la indicación de terapia biológica en estas enfermedades.

En cuanto a la posibilidad de predecir la evolución de la enfermedad, hay numerosos estudios desarrollados tanto en pacientes con EA como en pacientes con APs que apoyan la existencia de factores genéticos y clínicos im-

Correspondencia: Dr. J Gratacós Masmitjà
Unidad de Reumatología. Hospital Sabadell.
Corporación Sanitaria Parc Taulí. Sabadell (Barcelona). España.
Correo electrónico: jgratacos@csppt.es

plicados en el pronóstico de la enfermedad⁷⁻¹¹. En este sentido, Hamersma et al¹², en estudios de segregación familiar, pusieron de manifiesto que casi el 50% del pronóstico de los pacientes con EA puede estar marcado por factores genéticos. Diversos factores clínicos, entre los que destaca la coxitis, parecen también influir en el pronóstico de los pacientes con EA¹¹. En los pacientes con APs, además de los factores genéticos, la forma de presentación de poliarticular periférica, como se desprende de los estudios de Queiro-Silva et al⁷, puede influir en la evolución de la enfermedad. Sin embargo, en ninguna de las dos enfermedades hay datos suficientes como para establecer la indicación de terapia anti-TNF de forma general en estos pacientes según los factores pronósticos, tomados éstos de forma aislada y/o en combinación. Esto no significa, sin embargo, que para casos aislados la presencia de alguno de estos factores predictivos de progresión de enfermedad pueda ayudarnos a decidir la instauración de un tratamiento anti-TNF de forma precoz.

El tratamiento anti-TNF es muy eficaz en pacientes con espondiloartritis, como lo demuestra el hecho de que alrededor del 60% de los pacientes con resistencia a la terapia convencional presentan una buena respuesta al anti-TNF. Sin embargo, se trata de un tratamiento con un gran coste de adquisición y no exento de riesgos para la salud del paciente a corto-medio plazo. En este sentido, la detección de marcadores clínicos y/o genéticos que permitieran predecir la respuesta facilitaría la indicación terapéutica y mejoraría sin duda el coste-beneficio de estos tratamientos. Recientemente han aparecido en la literatura científica 2 estudios, uno en pacientes con EA¹³, y otro en pacientes con APs¹⁴, que analizan los factores que pueden influir en la respuesta al tratamiento anti-TNF en estos pacientes. De forma general parecería que, en ambos casos, los pacientes más activos clínicamente y, en especial, biológicamente (PCR más elevadas) y menos evolucionados (menor duración de la enfermedad, menor BASFI y/o HAQ) serían quienes responderían mejor al tratamiento anti-TNF. Además, en los pacientes con APs, la artritis en grandes articulaciones (caderas y/o rodillas) sería un factor asociado a una menor respuesta terapéutica. Sin embargo, hasta una cuarta parte de los pacientes con marcadores de escasa respuesta terapéutica presentan una buena respuesta a terapia anti-TNF. En este sentido y con los datos de que disponemos, los pacientes con enfermedad evolucionada no deben estar excluidos de la posibilidad de recibir tratamiento siempre y cuando presenten enfermedad activa.

La falta de factores pronósticos y/o predictivos de respuesta terapéutica irrefutables obliga a establecer la indicación de terapia biológica en los pacientes con espondiloartritis basándonos sólo en los criterios de actividad y resistencia a la terapia convencional. Quedan sin embargo por aclarar diversas cuestiones sobre el

uso de estos tratamientos que intentaremos discutir sucintamente en este artículo.

¿Todos los anti-TNF son igual de eficaces en las diferentes manifestaciones clínicas de las espondiloartritis?

No hay estudios comparativos directos entre los 3 fármacos anti-TNF (infiximab, adalimumab, etanercept) con indicación aprobada para el tratamiento tanto de EA como de APs; sin embargo, los datos de que disponemos, derivados de los estudios pivotaes de registros comparativos con FAME de los diferentes fármacos anti-TNF, indican que no existen diferencias significativas de eficacia entre ellos en el tratamiento de la inflamación articular, ni en la EA (BASDAI50 en un 50-60% de los casos resistentes al tratamiento convencional)^{4,15,16} ni en la APs (ACR50 en alrededor del 40% de los pacientes con poliartritis psoriásicas resistentes a la terapia convencional)^{5,6,17}. En este sentido, la elección de uno u otro fármaco dependerá de factores asociados a las características y particularidades de administración de cada fármaco, como: disponibilidad de hospital de día para la administración de infiximab, facilidad de canalización vía intravenosa para el tratamiento con infiximab, actividad laboral del paciente que le impida seguir el tratamiento en régimen de hospital de día, preferencias personales del paciente, factores económicos asociados a la dosis en función del peso (infiximab), etc. Hay datos, sin embargo, que indican que la respuesta a anticuerpos (infiximab, adalimumab) puede ser diferente de la de receptores (etanercept) en determinadas manifestaciones extraarticulares de los pacientes con espondiloartritis. Numerosos estudios han demostrado que los anticuerpos, y no los receptores¹⁸, son eficaces en el tratamiento de las complicaciones y en casos resistentes de inflamación intestinal crónica de la enfermedad de Crohn, por lo que sólo los anticuerpos están aprobados para esta indicación. La uveítis es la manifestación extraarticular más frecuente en las espondiloartritis. En la mayoría de los casos, especialmente en las EA, se trata de una uveítis anterior aguda que responde fácilmente al tratamiento convencional y sin dejar secuelas; sin embargo, hay casos resistentes a la terapia convencional y/o con episodios recurrentes de uveítis (más de 2 anuales) que no responden al tratamiento de fondo con sulfasalazina, en los que se plantea el uso de terapias alternativas. Diferentes estudios han mostrado que la terapia anti-TNF es eficaz tanto en el control de la inflamación aguda ocular como de las recidivas; sin embargo, el grado de eficacia en ambas situaciones parece ser mayor con el uso de anticuerpos que de receptores^{19,21}. El tratamiento con anti-TNF de la artritis psoriásica mejora también la psoriasis cutánea; sin embargo, a las dosis terapéuticas habitualmente utilizadas para el tratamiento de la APs, los anticuerpos pare-

cen sensiblemente más eficaces que los receptores (PASI 75 de alrededor del 60% frente al 30%). Aunque hay estudios en que la administración de etanercept a doble dosis (100 mg/semana) durante los primeros 3 meses aumenta sensiblemente la eficacia (PASI 75, 40-50%), y ésta además se mantiene en el tiempo^{22,23}. Por otra parte, la psoriasis cutánea moderada-grave (PASI > 10) representa sólo una tercera parte aproximada de los pacientes con APs que vemos en las consultas de reumatología. En resumen, podríamos decir que aunque son fármacos dirigidos a una misma diana y con eficacia similar, no son iguales en su mecanismo de acción, lo que explica las diferencias de respuesta encontradas en determinadas situaciones. En este sentido, debería ser obligatorio disponer en todos los hospitales de los 3 fármacos, y su criterio médico, el único factor de influencia para su indicación.

¿Hay una única pauta terapéutica eficaz? ¿La eficacia se mantiene a largo plazo?

El tratamiento recomendado para EA y APs es de 5 mg/kg/intravenoso de infliximab cada 6-8 semanas, 40 mg/subcutáneo de adalimumab cada 2 semanas y 25 mg/subcutáneo 2 veces por semana de etanercept; todos ellos administrados de forma continuada (tratamiento crónico), sin combinar con FAME. Recientemente un estudio ha demostrado en APs que la administración de etanercept a dosis de 50 mg/subcutáneo una vez a la semana es un régimen terapéutico igual de eficaz y seguro que el tradicional (25 mg 2 veces a la semana)²⁴. No hay datos respecto del tratamiento de la EA, pero nada hace presuponer que esta alternativa de régimen terapéutico no sea también igual de eficaz en estos pacientes. Varios trabajos recientemente publicados y/o presentados en congresos internacionales indican que infliximab a dosis de 3 mg/kg puede ser eficaz en el tratamiento de pacientes con EA^{25,26}. La indicación de 5 mg/kg de infliximab en pacientes con EA se adoptó por su similitud con la artritis reumatoide y según factores de eficacia e inmunogenicidad asociados a no administrar metotrexato concomitantemente. Aunque los recientes estudios publicados con 3 mg/kg no son probablemente suficientes para establecer este régimen como de primera elección, sí que se podría tener en cuenta estos datos en el manejo diario de estos pacientes, especialmente a la hora de reducir dosis en aquellos con buena respuesta terapéutica. Clásicamente la terapia anti-TNF, tal y como se ha mencionado anteriormente, se administra en las espondiloartritis sin asociar FAME. No hay estudios comparativos de terapia anti-TNF con y sin FAME asociado en la EA. En la APs, los datos derivados de subestudios de los estudios pivotaes de infliximab y adalimumab^{5,6} indican que la adición de metotrexato a estos tratamientos no comporta mejoría en términos de eficacia y/o toxicidad. Sin embargo, en la

práctica clínica muchos de nuestros pacientes con APs siguen tratamiento combinado con metotrexato y anti-TNF. El motivo de esta praxis se explica porque la mayoría de los pacientes que introducimos en terapia biológica tienen resistencia a metotrexato, por lo que se suele añadir el anti-TNF sin suspender el FAME (de forma similar a lo que se hace en la AR). En estos casos, si bien no hay datos que apoyen diferencias en cuanto a eficacia, en algunos casos concretos el incremento de las dosis de metotrexato ha permitido controlar rebotes de psoriasis cutánea.

La eficacia de la terapia anti-TNF en las espondiloartritis se mantiene a largo plazo; la supervivencia del fármaco en algunos casos, como en la EA, es significativamente mayor que en la AR²⁷. Sin embargo, la retirada del fármaco se acompaña, en la mayoría de los casos, de una recidiva de la enfermedad entre las semanas 6 y 17, dependiendo de la vida media del fármaco. Algunos estudios indican que los pacientes con enfermedad de menor evolución y con un grado mayor de respuesta clínica a la terapia biológica son quienes tendrían períodos de remisión clínica más largos al suspender el tratamiento^{28,29}, pero, desafortunadamente, no disponemos en la actualidad de marcadores precisos que permitan seleccionar a los pacientes que de forma temporal o indefinida puedan suspender la medicación sin peligro.

¿La terapia anti-TNF puede modificar la historia natural de las espondiloartritis? ¿Podría considerarse una terapia de primera línea?

La eficacia clínica de esta terapia en los síntomas de los pacientes con espondiloartritis es un hecho irrefutable; sin embargo, la mejoría clínica no presupone ineludiblemente un freno a la progresión de la enfermedad y con ello un mejor pronóstico de los pacientes a largo plazo. En este sentido, diversos estudios han mostrado una disociación entre la progresión radiológica y la mejoría de los síntomas clínicos en pacientes con AR en tratamiento con FAME. Por otra parte, diversos FAME han mostrado eficacia en el control sintomático de pacientes con espondiloartritis, especialmente APs, sin evidencia de reducción en la progresión de la enfermedad (lesión radiológica).

Los datos obtenidos de los estudios pivotaes de los diferentes fármacos anti-TNF muestran, además de reducción de los síntomas clínicos de los pacientes con espondiloartritis, mejoría de las escalas de evaluación de discapacidad (BASFI y HAQ) y en pacientes con APs, detección de la progresión radiológica^{6,30,31}. En los pacientes con EA, la reducción en la progresión radiológica (anquilosis vertebral), si bien no está aún demostrada, hay datos indirectos que indican la capacidad de estos fármacos para también modificar favorablemente este signo clínico³². Es evidente que no se di-

pone en ningún caso de estudios a largo plazo que demuestren la capacidad de la terapia anti-TNF para modificar la historia natural de estas enfermedades; sin embargo, es obvio que la reducción de la lesión estructural y la discapacidad son factores esenciales en el pronóstico final de cualquier reumatismo inflamatorio crónico, en este sentido la hipótesis de que la terapia anti-TNF permitirá modificar la historia natural de las espondiloartritis no parece a priori descabellada. Esta gran eficacia de la terapia anti-TNF en pacientes con espondiloartritis hace que en ámbitos médicos se plantee de forma frecuente su uso como tratamiento de elección (primera línea). Sin embargo, se trata de un tratamiento de alto coste de adquisición, no exento de riesgos a corto-medio plazo y que una vez instaurado, y con los datos de que se dispone actualmente, no puede suspenderse en la mayoría de los pacientes. Por otra parte, y si se aplican adecuadamente las indicaciones expuestas en el documento de consenso de terapias biológicas en las espondiloartritis, los pacientes con resistencia a la terapia convencional pueden iniciar el tratamiento con fármacos anti-TNF en un plazo tan corto como es de 3-6 meses desde el inicio de los síntomas clínicos. En este sentido considero, con los datos disponibles, que la terapia anti-TNF debe seguir siendo una alternativa terapéutica para los pacientes con resistencia a la terapia convencional; en todo caso, proponer al médico responsable de los pacientes evitar, en la medida de lo posible, los retrasos en la instauración del tratamiento.

Uso de terapia anti-TNF en espondiloartritis en situaciones especiales: infecciones virales crónicas, gestación y cirugía mayor

Se trata, en la mayoría de los casos, de situaciones extensamente tratadas en la primera revisión del documento de consenso de las terapias biológicas que se incluye en este número de REUMATOLOGÍA CLÍNICA, por lo que sólo haré un breve resumen de las situaciones más frecuentes.

En cuanto a las infecciones virales^{33,34}, hay datos suficientes para apoyar que el tratamiento con anti-TNF es seguro en pacientes con infección por el virus de la hepatitis C (VHC); en estos casos no se debe adoptar ninguna precaución especial. En pacientes con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), los datos de que disponemos indican que el tratamiento con anti-TNF parece seguro; no incrementa la carga viral ni las posibles complicaciones, aunque los datos aún son escasos. Sin embargo, en estas situaciones deben extremarse las medidas para evitar infecciones oportunistas, en especial en pacientes con concentraciones de CD4 \leq 200. En pacientes con infección por el virus de la hepatitis B (VHB) con demostrada carga viral (ADN positivo),

dado que se han descrito rebrotes de hepatitis, en algunos casos incluso fulminantes, asociados a la instauración de terapia anti-TNF es obligada la administración concomitante de terapia antirretroviral (lamivudina) y control estricto de la función hepática en los pacientes en que el tratamiento anti-TNF sea imprescindible.

La terapia anti-TNF está contraindicada, según se expone en la ficha técnica del fármaco, durante el embarazo y debe informarse y extremarse las medidas de control de natalidad en mujeres fértiles en tratamiento con estos fármacos. Sin embargo, no existen datos que apoyen la teratogenicidad de estas terapias y los datos publicados con amplias series de pacientes gestantes (especialmente con enfermedad de Crohn) que han recibido anti-TNF durante el embarazo no apoyan que estos tratamientos induzcan a un riesgo mayor de abortos ni malformaciones fetales^{35,36}. En este sentido y aunque deben seguirse las indicaciones que sobre este tema se especifican en la ficha técnica, en la práctica clínica, si por la gravedad de su enfermedad la paciente precisa del tratamiento, podría plantearse su administración, siempre con el consentimiento y aprobación de la paciente.

Algunos pacientes con espondiloartritis durante el curso evolutivo de su enfermedad y como consecuencia de las secuelas de la inflamación crónica articular precisan de cirugía protésica. En estos casos surge la duda sobre el riesgo de infecciones en los pacientes tratados con terapia anti-TNF. Aunque los datos disponibles son escasos, y derivan de series de pacientes con AR, parece que el riesgo de infecciones asociadas a esta cirugía podría estar aumentado en los pacientes en tratamiento con terapias biológicas³⁷. En este sentido, y sin que exista ninguna pauta estandarizada de tratamiento, se aconseja suspender la terapia anti-TNF entre unas 4 (etanercept) y 8 (adalimumab, infliximab) semanas antes de la cirugía dependiendo de la vida media del fármaco utilizado.

Bibliografía

1. Dougados M, Van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum.* 1991;34:1218-27.
2. Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. [Criteria of the classification of spondylarthropathies.] *Rev Rheum Mal Osteoartic.* 1990;57:85-9.
3. Clegg DO, Reda DJ, Abdellatif M. Comparison of sulfasalazine and placebo for the treatment of axial and peripheral articular manifestations of the seronegative spondylarthropathies: a Department of Veterans Affairs cooperative study. *Arthritis Rheum.* 1999;42:2325-9.
4. Van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, Sieper J, Dijkmans BA, Braun J, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2136-46.
5. Antoni C, Krueger GG, De Vlam K, Birbara C, Beutler A, Guzzo C, et al. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:1150-7.
6. Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, Ruderman EM, Steinfield SD, Choy EH, et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52:3279-89.
7. Queiro-Silva R, Torre-Alonso JC, Tinture-Eguren T, Lopez-Lagunas I. A polyarticular onset predicts erosive and deforming disease in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:68-70.

8. Gladman DD, Farewell VT, Nadeau C. Clinical indicators of progression in psoriatic arthritis: multivariate relative risk model. *J Rheumatol* 1995;22:675-9.
9. Gladman DD, Cheung C, Ng CM, Wade JA. HLA-C locus alleles in patients with psoriatic arthritis (PsA). *Hum Immunol*. 1999;60:259-61.
10. Bond SJ, Farewell VT, Schentag CT, Gladman DD. Predictors for radiological damage in psoriatic arthritis: results from a single centre. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:370-6.
11. Amor B, Santos RS, Nahal R, Listrat V, Dougados M. Predictive factors for the longterm outcome of spondyloarthropathies. *J Rheumatol*. 1994; 21:1883-7.
12. Hamersma J, Cardon LR, Bradbury L, Brophy S, Van der Horst-Bruinsma I, Calin A, et al. Is disease severity in ankylosing spondylitis genetically determined? *Arthritis Rheum*, 2001;44:1396-400.
13. Gratacós J, Casado E, Real J, Torre-Alonso JC. Prediction of major clinical response (ACR50) to infliximab in psoriatic arthritis refractory to methotrexate. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:493-7.
14. Rudwaleit M, Listing J, Brandt J, Braun J, Sieper J. Prediction of a major clinical response (BASDAI 50) to tumour necrosis factor alpha blockers in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:665-70.
15. Van der Heijde D, Dijkman B, Geusens P, Sieper J, DeWoody K, Williamson P, et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (AS-SERT). *Arthritis Rheum*. 2005;52:582-91.
16. Brandt J, Khariouzov A, Listing J, Haibel H, Sorensen H, Grassnickel L, et al. Six-month results of a double-blind, placebo-controlled trial of etanercept treatment in patients with active ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2003;48:1667-75.
17. Mease PJ, Goffe BS, Metz J, VanderStoep A, Finck B, Burge DJ. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. *Lancet*. 2000;356:385-90.
18. Marzo-Ortega H, McGonagle D, O'Connor P, Emery P. Efficacy of etanercept for treatment of Crohn's related spondyloarthritis but not colitis. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:74-6.
19. Guignard S, Gossec L, Salliot C, Ruysse-Witrand A, Luc M, Duclos M, et al. Efficacy of tumour necrosis factor blockers in reducing uveitis flares in patients with spondylarthropathy: a retrospective study. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:1631-4.
20. Braun J, Baraliakos X, Listing J, Sieper J. Decreased incidence of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis treated with the anti-tumor necrosis factor agents infliximab and etanercept. *Arthritis Rheum*. 2005;52:2447-51.
21. Smith JR, Rosenbaum JT. Management of uveitis: a rheumatologic perspective. *Arthritis Rheum*. 2002;46:309-18.
22. Papp KA, Tying S, Lahfa M, Prinz J, Griffiths CE, Nakanishi AM, et al. A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. *Br J Dermatol*. 2005;152:1304-12.
23. Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT, Goffe BS, Zitnik R, Wang A, et al. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *N Engl J Med*. 2003;349:2014-22.
24. Van der Heijde D, Da Silva JC, Dougados M, Geher P, Van der Horst-Bruinsma I, Juanola X, et al. Etanercept 50 mg once weekly is as effective as 25 mg twice weekly in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:1572-7.
25. Jois RN, Leeder J, Gibb A, Gaffney K, Macgregor A, Somerville M, et al. Low-dose infliximab treatment for ankylosing spondylitis – clinically- and cost-effective. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45:1566-9.
26. Keeling S, Oswald A, Russell AS, Maksymowych WP. Prospective observational analysis of the efficacy and safety of low-dose (3 mg/kg) infliximab in ankylosing spondylitis: 4-year followup. *J Rheumatol*. 2006; 33:558-61.
27. Descalzo MA (comité científico y grupo de estudio BIOBADESER). Registro Español de Acontecimientos Adversos de Terapias Biológicas en Enfermedades Reumáticas (BIOBADASER): informe de la situación, 26 de enero de 2006. *Reumatol Clin*. 2007;3:4-20.
28. Brandt J, Listing J, Haibel H, Sorensen H, Schwebig A, Rudwaleit M, et al. Long-term efficacy and safety of etanercept after readministration in patients with active ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2005; 44:342-8.
29. Baraliakos X, Listing J, Brandt J, Zink A, Alten R, Burmester G, et al. Clinical response to discontinuation of anti-TNF therapy in patients with ankylosing spondylitis after 3 years of continuous treatment with infliximab. *Arthritis Res Ther*. 2005;7:R439-44.
30. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, Siegel EL, Cohen SB, Ory P, et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis Rheum*. 2004;50:2264-72.
31. Kavanaugh A, Antoni CE, Gladman D, Wassenberg S, Zhou B, Beutler A, et al. The Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial (IMPACT): results of radiographic analyses after 1 year. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:1038-43.
32. Baraliakos X, Listing J, Rudwaleit M, Brandt J, Sieper J, Braun J. Radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis after 2 years of treatment with the tumour necrosis factor alpha antibody infliximab. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:1462-6.
33. Calabrese LH, Zein N, Vassilopoulos D. Safety of antitumor necrosis factor (anti-TNF) therapy in patients with chronic viral infections: hepatitis C, hepatitis B, and HIV infection. *Ann Rheum Dis*. 2004;63 Suppl 2:ii18-24.
34. Nathan DM, Angus PW, Gibson PR. Hepatitis B and C virus infections and anti-tumor necrosis factor-alpha therapy: guidelines for clinical approach. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006;21:1366-71.
35. Katz JA, Antoni C, Keenan GF, Smith DE, Jacobs SJ, Lichtenstein GR. Outcome of pregnancy in women receiving infliximab for the treatment of Crohn's disease and rheumatoid arthritis. *Am J Gastroenterol*. 2004; 99:2385-92.
36. Salmon JE, Alpert D. Are we coming to terms with tumor necrosis factor inhibition in pregnancy? *Arthritis Rheum*. 2006;54:2353-5.
37. Pieringer H, Stuby U, Biesenbach G. Patients with rheumatoid arthritis undergoing surgery: how should we deal with antirheumatic treatment? *Semin Arthritis Rheum*. 2007;36:278-86.