

Metaanálisis de la eficacia del tratamiento con anti-TNF alfa en pacientes con espondilitis anquilosante

Juan Montilla Salas^a, Elisa Muñoz Gomáriz^{a,b} y Eduardo Collantes^{a,b,c}

^aDepartamento de Medicina. Universidad de Córdoba. Córdoba. España.

^bRecursos Humanos y Difusión de la Investigación del Instituto de Salud Carlos III para Apoyo a la Investigación.

Hospital Universitario Reina Sofía (BOE 6/07/2006). Córdoba. España.

^cServicio de Reumatología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. España.

Introducción: El factor de necrosis tumoral (TNF) desempeña un papel importante en la espondilitis anquilosante (EA). Los tratamientos con anti-TNF α han demostrado ser útiles en el tratamiento de los pacientes con EA que no responden adecuadamente o no toleran los antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

Objetivo: Evaluar, mediante una revisión sistemática y metaanálisis, la evidencia de la eficacia del tratamiento con anti-TNF α en pacientes con EA.

Métodos: Se realizó una búsqueda bibliográfica en EMBASE, PubMed, Cochrane Library y bases de datos electrónicas de resúmenes de los congresos científicos del European League Against Rheumatism y del American College of Rheumatology. Dicha búsqueda finalizó en agosto de 2006. Los estudios seleccionados debían cumplir las siguientes condiciones: *a*) ensayos controlados con asignación aleatoria que compararan un tratamiento anti-TNF α (infliximab, etanercept o adalimumab) con placebo, utilizados entre 6 y 24 semanas en pacientes con EA; *b*) diagnóstico de EA basado en los criterios de Nueva York modificados, y *c*) variable de desenlace principal definida como la proporción de pacientes con una mejoría de al menos el 20% según los criterios de respuesta del grupo internacional para la valoración de la EA (ASAS20).

Resultados: Siete estudios cumplieron los criterios de inclusión y se los seleccionó para el metaanálisis. Todos ellos tenían una alta calidad metodológica con un total de 1.094 pacientes, 660 pacientes en el grupo de tratamiento y 434 pacientes en el grupo control-placebo. En el grupo de tratamiento con anti-TNF α , la respuesta ASAS20 fue del 60,4 y el 22,1% en el grupo placebo en un período de 6-24 semanas. El riesgo relativo fue 2,78 favorable al grupo de tratamiento, con un intervalo de confianza (IC) del 95% de seguridad de 2,3-3,4. El número necesario de pacientes a tratar fue 3 (IC del 95%, 2-4).

Conclusiones: Los tratamientos con anti-TNF α son eficaces en los pacientes con EA, con un nivel de evidencia I y recomendaciones de nivel A. Su eficacia es sustancial y demostrable a corto plazo, entre 6 y 24 semanas.

Palabras clave: Revisión sistemática. Metaanálisis. Anti-TNF. Espondilitis anquilosante.

Meta-analysis of efficacy of anti-TNF alpha therapy in ankylosing spondylitis patients

Introduction: Tumor necrosis factor (TNF) plays an important role in the pathology of ankylosing spondylitis (AS). Therefore, anti-TNF antibody based therapies could hopefully be a treatment in AS patients without response to current drugs, mainly non-steroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs).

Objective: To assess the evidence from clinical trials on the efficacy of anti-TNF alpha for the treatment of AS by performing a meta-analysis to derive estimates of responses occurring in randomized trials employing anti-TNF therapy.

Methods: A systematic literature search of EMBASE, PubMed, Cochrane Library and electronic abstract databases of the annual scientific meetings of both the European League Against Rheumatism and the American College of Rheumatology was conducted through August 2006. To be selected, the studies had to fulfil all of the followings conditions: *a*) randomized controlled trial comparing one therapy anti-TNF alpha (infliximab, etanercept or adalimumab) versus placebo. Used between 6 and 24 weeks in patients with AS; *b*) diagnosis based on the New York modified criteria for AS; *c*) the primary end point had to be the proportion of patients with a 20% improvement response according to the criteria of the Assessment in Ankylosing Spondylitis (ASAS) International Working Group (ASAS20 responders).

Results: Seven trials met our inclusion criteria and were selected for meta-analysis and were considered of high

Correspondencia: Prof. E. Collantes Estévez.
Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Reina Sofía.
Avda. Menéndez Pidal, s/n. 14004 Córdoba. España.
Correo electrónico: eduardo.collantes.sspa@juntadeandalucia.es

Manuscrito recibido el 19-3-2007 y aceptado el 2-7-2007.

methodological quality with a total of 1,094 patients, 660 patients in treatment group and 434 patients in control-placebo group. In anti-TNF alpha treatment group, the ASAS20 response rate improvement was 60.4% and 22.1% in placebo group at 6-24 weeks period. The relative risk was 2.78 (95% CI, 2.3-3.4), favourable to treatment group. The number needed to treat was 3 (95% CI, 2-4).

Conclusions: There is evidence of an increased relative benefit of improved clinical outcomes in patients with AS, treated with anti-TNF antibody therapy with two assessment criteria ASAS20 at short term (6 to 24 weeks) treatment periods; with an evidence level I and recommendation level A.

Key words: Systematic review. Meta-analysis. Anti-TNF. Ankylosing spondylitis.

Introducción

La espondilitis anquilosante (EA) es el prototipo del grupo de las enfermedades inflamatorias del aparato locomotor que afectan al esqueleto axial, englobadas en el término de espondiloartropatías (EspA). Se caracteriza por evolucionar mediante brotes inflamatorios que afectan de forma preferente a las articulaciones sacroilíacas y el raquis, con tendencia a la fibrosis y frecuentemente a la posterior anquilosis. En numerosas ocasiones se afectan igualmente articulaciones periféricas, entesis y otros tejidos extraarticulares^{1,2}.

Al contrario que en otras enfermedades reumáticas, la evaluación de la actividad de la enfermedad en pacientes con EA es especialmente difícil, sobre todo en las formas axiales, por la escasez de signos clínicos objetivos y la poca sensibilidad de los marcadores biológicos; para ello, el grupo de trabajo internacional para la evaluación de la EA (Assessment in Ankylosing Spondylitis [ASAS] Working Group)^{3,4} ha propuesto un sistema de criterios que cuantifican las características clínicas más relevantes de la enfermedad. Por otro lado, la evaluación de la respuesta terapéutica en la EA es un concepto actualmente en desarrollo y hasta recientemente no se había publicado los primeros criterios de consenso⁵⁻⁷ para la monitorización de la enfermedad.

La actividad de la enfermedad se valora con el Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)⁸, que se compone del resultado sobre escalas visuales analógicas (EVA) de fatiga, dolor axial, afección articular periférica, entesitis y rigidez matutina y su duración. Sobre este índice se basan las medidas de desenlace más utilizadas en la literatura médica: BASDAI50 (reducción de al menos un 50% respecto a los valores basales) y ASAS20. Una respuesta ASAS20 se define cuando un paciente presenta una mejora relativa de al

menos el 20%, y absoluta, de al menos 1 unidad (en una escala de 0 a 10) en 3 de los siguientes 4 dominios: *a*) valoración global de la enfermedad por parte del paciente medida en una EVA de 0 a 10; *b*) valoración del dolor por el paciente en EVA de 0 a 10; *c*) valoración de la función física con el índice Bath Ankylosing Spondylitis Function Index (BASFI) en escala de 0 a 10, y *d*) valoración de la inflamación (0, ausente; 10, muy intensa) medida por la media de los últimos 2 ítems del BASDAI; además de no empeorar en el dominio restante, definido como un deterioro $\geq 20\%$ y un deterioro neto de al menos 1 unidad en una escala de 0-10.

La introducción de los fármacos inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF α) en el tratamiento de pacientes con EA supone un paso decisivo y determinante, especialmente en los pacientes afectados de formas graves o resistentes a los tratamientos habituales, básicamente antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y, en algunos casos, fármacos modificadores de la enfermedad (FAME), como sulfasalazina y metotrexato. El pronóstico en estos pacientes era realmente sombrío, pues la enfermedad les causa una pésima calidad de vida y discapacidad, además de las complicaciones y deformidades que surgen durante la evolución de la enfermedad. Tras el fracaso del tratamiento médico, tan sólo quedaba como alternativa terapéutica la cirugía correctora o sustitutiva.

Desde hace una década, aproximadamente, se están publicando interesantes experiencias sobre los resultados de los fármacos anti-TNF en otras indicaciones, como la artritis reumatoide. Con posterioridad, se comenzó a conocer los resultados de los primeros estudios clínicos en EspA (principalmente, EA), que destacan la excelente impresión sobre la efectividad del tratamiento con anti-TNF α en estas enfermedades. Tal ha sido su impacto, que está induciendo una redefinición de conceptos, como medidas de desenlace, técnicas de seguimiento más adecuadas, criterios de resistencia, etc.

Se hace, pues, imprescindible unificar criterios para facilitar la toma de decisiones terapéuticas con el objetivo de optimizar el empleo de los tratamientos con anti-TNF α en los pacientes con EA. Aunque la literatura médica existente sobre el tema es aceptable, resulta un tanto complejo realizar una visión de conjunto debido a la disparidad de las medidas de desenlace utilizadas en los diferentes estudios, los tipos de fármacos anti-TNF α , diferencias en los tiempos de seguimiento, entidades clínicas estudiadas (formas axiales, periféricas...). Debido a esta heterogeneidad, resulta complicado contrastar los resultados que se publican sobre la eficacia de diferentes terapias en la EA, que se complica aún más como consecuencia de la diversidad en las formas de presentación clínica de la propia enfermedad (síntomas axiales o periféricos, manifestaciones extraarticulares, etc.). Con el metaanálisis de los estudios seleccionados con criterios concretos y homogéneos, puede resolverse

en gran medida la heterogeneidad de los resultados hoy en día existentes.

Recientemente se han publicado unas recomendaciones para el tratamiento de la EA⁹, que contemplan todo el espectro terapéutico disponible, con especial atención a los fármacos anti-TNF α de los que existen varios estudios que avalan su eficacia en el tratamiento de la EA¹⁰⁻¹⁶. El objetivo de este trabajo es definir adecuadamente qué aportan estas terapias anti-TNF α al tratamiento de la EA. Para ello, los métodos de la medicina basada en la evidencia –revisiones sistemáticas y metaanálisis– se muestran como los instrumentos metodológicamente más adecuados para este fin¹⁷⁻²¹.

Métodos

Fuente de datos y estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda en EMBASE, PubMed y Cochrane Library, hasta agosto de 2006, utilizando los términos: *ankylosing spondylitis; infliximab; adalimumab; etanercept, randomized controlled trial; random allocation; multicenter studies; clinical trials, phase II; clinical trials, phase III; AND clinical trials, phase IV*.

Para localizar ensayos clínicos no publicados, se investigó en bases de datos electrónicas de resúmenes de los congresos científicos del European League Against Rheumatism (EULAR) y del American College of Rheumatology (ACR) desde 1996 al presente.

La valoración de los criterios para la inclusión o exclusión de estudios y la selección de las variables de desenlace las realizaron independientemente 2 investigadores. Los desacuerdos se resolvieron por consenso.

Selección de estudios y variables de desenlace

Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados de los 3 fármacos anti-TNF con estudios publicados actualmente: infliximab, etanercept y adalimumab, en pacientes diagnosticados de EA según los criterios de Nueva York modificados. Los participantes en los estudios tenían que haber sido aleatorizados para recibir el tratamiento con un fármaco anti-TNF o un placebo por al menos 6 semanas.

Las variables de desenlace principales de los estudios fueron: ASAS20 y BASDAI50. Como variables secundarias se utilizaron ASAS50 (del 50%, y 2 unidades de mejoría en 3 de los 4 dominios de los criterios ASAS20, sin empeorar en el dominio restante) y remisión parcial (valor inferior a 2 unidades en los cuatro dominios anteriores).

Las fuentes de datos primarias fueron las publicaciones de los ensayos identificados. Para evitar sesgos, 2 revisores independientes evaluaron las siguientes caracterís-

ticas metodológicas de los estudios más importantes: aleatorización, ocultación y enmascaramiento de la asignación, análisis por intención de tratar, pérdidas de seguimiento, variables de desenlace. Los desacuerdos se resolvieron por consenso.

Análisis estadístico

La combinación de los resultados de los estudios, es decir la estimación global del efecto, se realizó mediante la medida del riesgo relativo (RR) de respuesta en el grupo de tratamiento activo en relación con el grupo placebo y su correspondiente intervalo de confianza (IC) del 95% de seguridad. En ausencia de heterogeneidad significativa de los estudios (prueba $Q_{propuesta}$ por DerSimonian y Laird) los resultados se combinaron utilizando el modelo de efectos fijos; el tamaño del estudio y su propia variancia (variabilidad intraestudio) fueron los únicos determinantes de su peso en el metaanálisis. La robustez o estabilidad de la estimación global del efecto se llevó a cabo mediante un análisis de sensibilidad. Para proporcionar una medida más útil para la práctica clínica se calculó el número de pacientes a tratar (NNT). El metaanálisis se realizó con el programa Epidat 3.0 y Review Manager 4.2.

Resultados

De las 387 publicaciones potencialmente relevantes en nuestra búsqueda inicial, 334 se excluyeron debido a que no eran diseños de ensayos clínicos controlados y aleatorizados, faltaba el grupo control o la población de estudio tenía otros diagnósticos además de EA.

Se evaluó en detalle un total de 53 estudios, de los cuales se excluyeron 46 porque la duración del tratamiento era inadecuada, había diferencias en los criterios de inclusión/exclusión entre los grupos de tratamiento o no había grupo control (fig. 1).

Se incluyeron en el metaanálisis 7 ensayos clínicos (tabla 1). En todos ellos la asignación del tratamiento fue aleatoria y tanto los pacientes como el observador estaban cegados. En relación con la utilización de fármacos concomitantes, los estudios incluidos presentaban algo de heterogeneidad. Todos incluían a pacientes con un alto grado de heterogeneidad, a pesar del tratamiento tradicional con AINE. Se aleatorizó a un total de 1.094 pacientes con EA para recibir tratamiento con anti-TNF o placebo.

Se utilizaron los 7 estudios para realizar el metaanálisis cuando la medida de desenlace era el criterio ASAS20 (fig. 2). El tiempo hasta la valoración de la respuesta fue distinto en cada estudio; 6 semanas en el estudio de Brandt, 12 semanas en los estudios de Braun y Calin, 16 semanas en el de Gorman, 24 semanas en los estu-

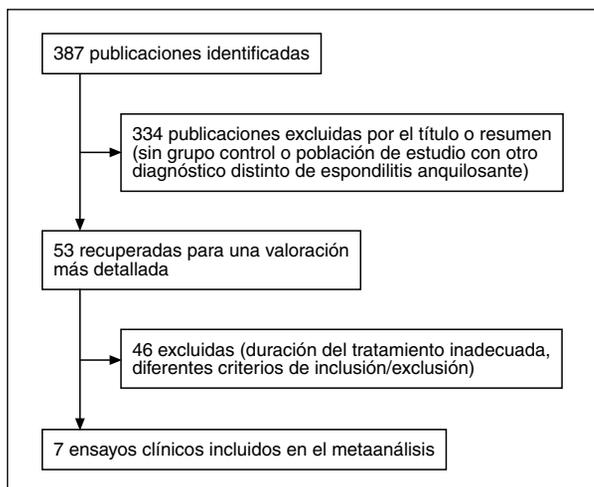


Figura 1. Diagrama de flujo de los estudios identificados en la revisión sistemática.

dios de Davis y Heijde (2005) y 12 y 24 semanas en el estudio de Heijde (2006). La estimación general del riesgo relativo (RR = 2,78; IC del 95%, 2,30-3,37) indicó un efecto significativo del tratamiento con fármacos anti-TNF α . El 60,4% (399/660) de los pacientes con tratamiento alcanzó una respuesta ASAS20 frente al 22,1% (96/434) de los pacientes del grupo control. El NNT fue de 3 (IC del 95%, 2-4) pacientes.

Cuando la variable resultado fue el BASDAI50 (fig. 3), se utilizaron 4 estudios para realizar el metaanálisis. El tiempo hasta la valoración de la respuesta fue de 6 semanas para el estudio de Brandt, 12 semanas para el de Braun y Heijde (2006) y 24 para el de Heijde (2005). La estimación general del riesgo relativo (RR = 3,89; IC del 95%, 2,73-5,53) indicó un efecto significativo del tratamiento con fármacos anti-TNF α . El 48,4% (221/457) de los pacientes con tratamiento alcanzó una respuesta BASDAI50 frente al 12,3% (29/236) de los pacientes del grupo control y un NNT de 3 (IC del 95%, 2-6) pacientes.

Se utilizaron 3 estudios para realizar el metaanálisis con el criterio ASAS50 (fig. 4). El tiempo hasta la valoración de la respuesta fue de 6 semanas para el estudio de Brandt y 12 semanas para los estudios de Braun y Calin. La estimación general del riesgo relativo (RR = 5,17; IC del 95%, 2,68-9,94) indicó un efecto significativo del tratamiento con fármacos anti-TNF α . El 49,5% (46/93) de los pacientes con tratamiento alcanzó una respuesta ASAS50 frente al 9,6% (9/94) de los pacientes del grupo control; con un NNT de 3 (IC del 95%, 2-7) pacientes.

El metaanálisis se realizó con 4 estudios cuando se empleó el criterio de remisión parcial (fig. 5). La respuesta se valoró a las 6 semanas en el estudio de Brandt y 24 semanas en los estudios de Davis, Heijde 2005 y Heijde 2006. La estimación general del riesgo relativo

Tabla 1. Características de los ensayos clínicos controlados y aleatorizados incluidos en el metaanálisis

Estudio	Publicación	Medidas de desajuste de pacientes (N)	Total de pacientes (N)	Pacientes con anti-TNF	Pacientes con placebo (n)	Duración (semanas)	Dosis anti-TNF	Control	Fármacos concomitantes
Braun, 2002	Lancet, 2002	BASDAI50, ASAS20	69	34	35	12	Infliximab 5 mg/kg (iv), 0, 2 y 6 semanas	Placebo (iv), 0, 2 y 6 semanas	AINE sin incremento de dosis
Gorman, 2002	NEJM, 2002	ASAS20	40	20	20	16	Etanercept 25 mg (sc), 2 veces/semana	Placebo (sc), 2 veces/semana	AINE, corticoides orales, sales de oro, metotrexato, sulfasalazina
Brandt, 2003	Arthritis & Rheum, 2003	BASDAI50, ASAS20	30	14	16	6	Etanercept 25 mg (sc), 2 veces/semana	Placebo (sc), 2 veces/semana	AINE sin incremento de dosis
Davis, 2003	Arthritis & Rheum, 2003	ASAS20	277	138	139	24	Etanercept 25 mg (sc), 2 veces/semana	Placebo (sc), 2 veces/semana	AINE, corticoides, metotrexato, sulfasalazina, cloroquina
Calin, 2004	Ann Rheum Dis, 2004	ASAS20	84	45	39	12	Etanercept 25 mg (sc), 2 veces/semana	Placebo (sc), 2 veces/semana	AINE, corticoides, metotrexato, sulfasalazina, cloroquina
Heijde, 2005	Arthritis & Rheum, 2005	ASAS20	279	201	78	24	Infliximab 5 mg/kg (iv), 0, 2 y 6 semanas cada 6 semanas	Placebo (iv), 0, 2 y 6 semanas cada 6 semanas	AINE sin incremento de dosis
Heijde, 2006	Arthritis & Rheum, 2006	ASAS20, BASDAI50	315	208	107	12-24	Adalimumab 40 mg (sc), cada 2 semanas	Placebo (sc), cada 2 semanas	AINE, corticoides, metotrexato, sulfasalazina, cloroquina, leflunomida

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; ASAS: Assessment in Ankylosing Spondylitis; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; sc: subcutáneo; iv: intravenoso; TNF: factor de necrosis tumoral.

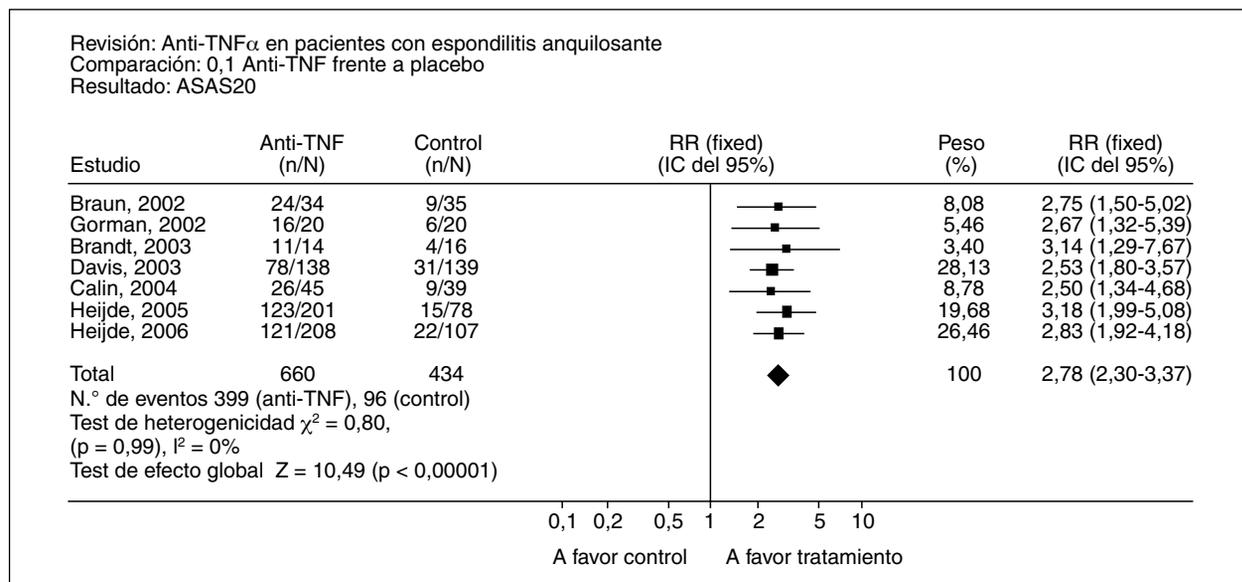


Figura 2. Metaanálisis con el criterio ASAS20 en pacientes con espondilitis anquilosante aleatorizados para recibir inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF α) o placebo. IC del 95%: intervalo de confianza del 95% de seguridad; RR (fixed): riesgo relativo en el modelo de efectos fijos.

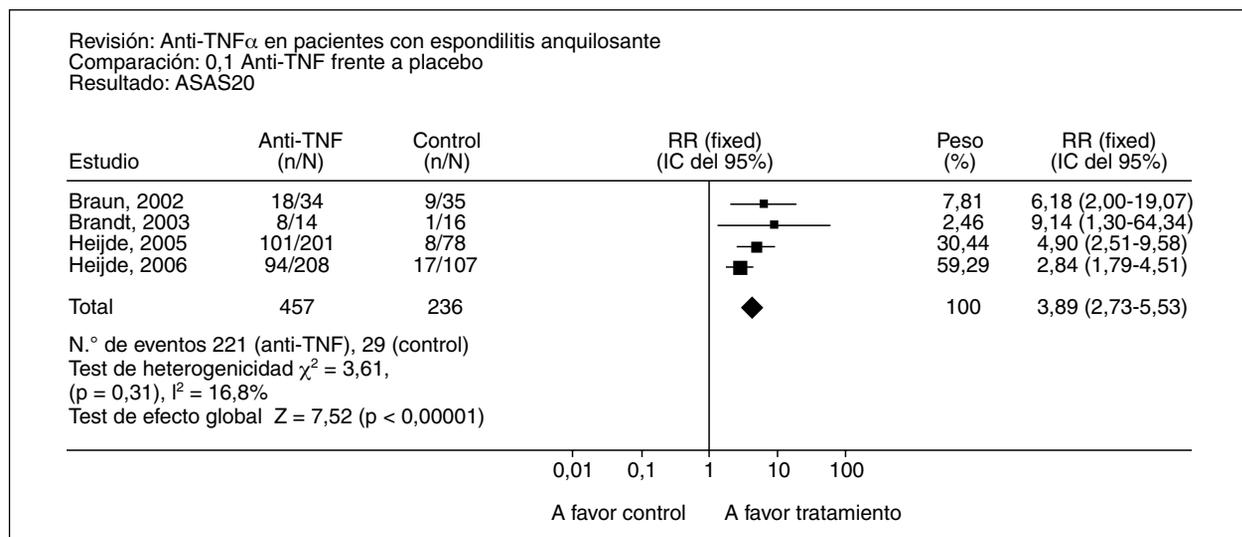


Figura 3. Metaanálisis con el criterio BASDAI50 en pacientes con espondilitis anquilosante aleatorizados para recibir anti-TNF α o placebo. IC del 95%: intervalo de confianza del 95% de seguridad; RR (fixed): riesgo relativo en el modelo de efectos fijos.

(RR = 4,95; IC del 95%, 2,82-8,70) indicó un efecto significativo del tratamiento con fármacos anti-TNF α . El 20,5% (115/561) de los pacientes con tratamiento alcanzó una respuesta ASAS de remisión parcial frente al 4,1% (14/340) de los pacientes del grupo control, y un NNT de 8 pacientes (IC del 95%, 4-19). En la tabla 2 se expresan los efectos adversos documentados en los estudios que han sido objeto del análisis, y en la figura 6, el resultado del metaanálisis con los efectos adversos graves (EAG), la proporción de

pacientes que desarrollaron EAG fue similar en los dos grupos, el 3,94% (26/660) en el grupo tratado frente al 2,30% (10/434) en el grupo control (RR = 1,71; IC del 95%, 0,86-3,38). Asimismo, no se detectó diferencia significativa entre las proporciones de pacientes con infecciones del tracto superior (el efecto adverso más frecuente), el 20,6% (84/408) en el grupo que recibió la terapia anti-TNF α frente al 22,1% (63/285) en el grupo placebo (RR = 1,07; IC del 95%, 0,81-1,41) (fig. 7).

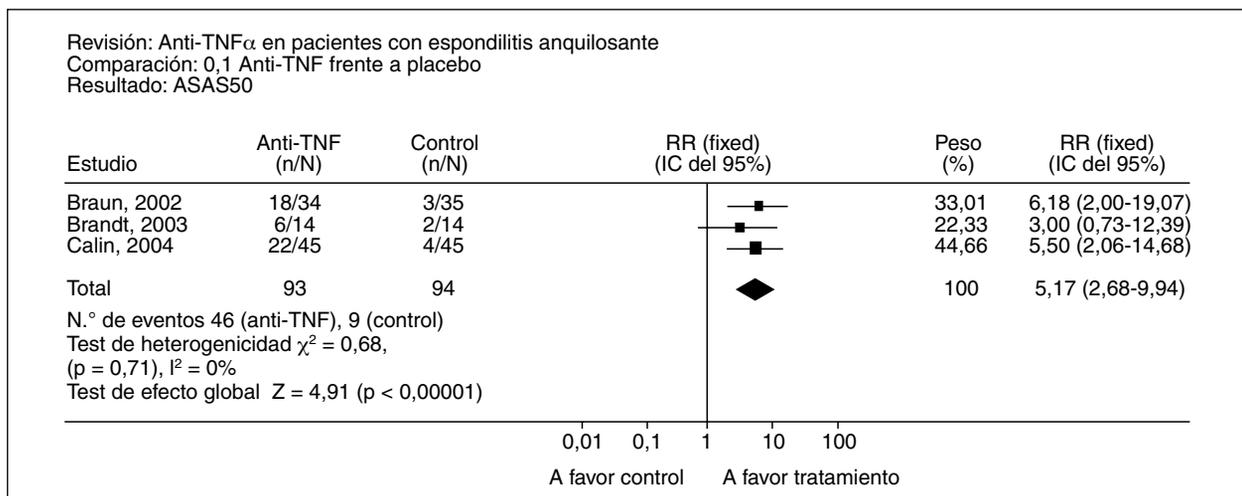


Figura 4. Metaanálisis con el criterio ASAS50 en pacientes con espondilitis anquilosante aleatorizados para recibir anti-TNF α o placebo. IC del 95%: intervalo de confianza del 95% de seguridad; RR (fixed): riesgo relativo en el modelo de efectos fijos.

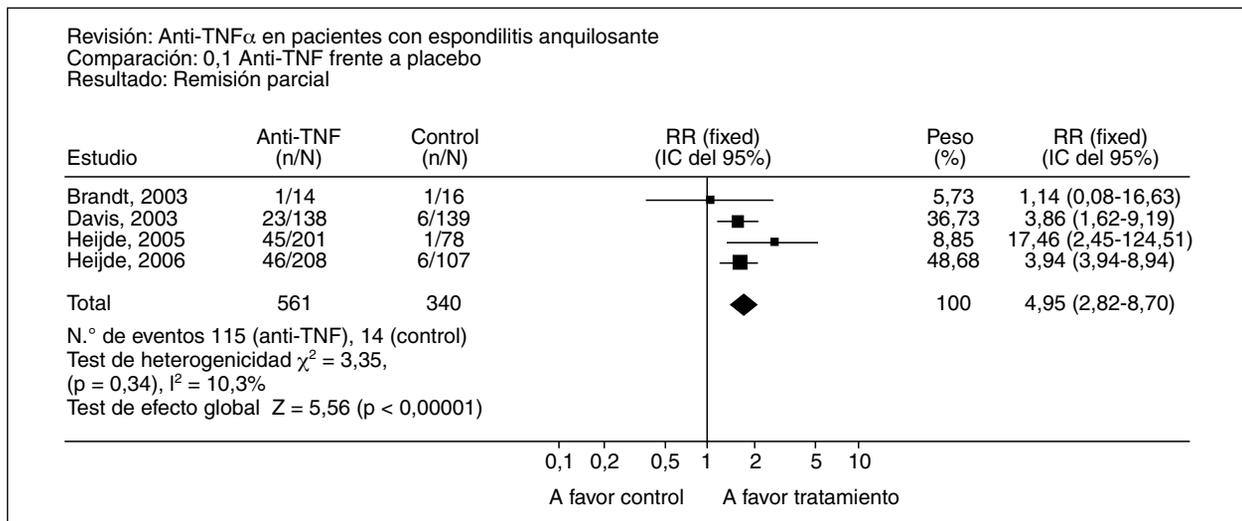


Figura 5. Metaanálisis con el criterio de remisión parcial en pacientes con espondilitis anquilosante aleatorizados para recibir anti-TNF α o placebo. IC del 95%: intervalo de confianza del 95% de seguridad; RR (fixed): riesgo relativo en el modelo de efectos fijos.

Discusión

Las principales dificultades y limitaciones encontradas en la realización del metaanálisis fueron:

1. Diversidad de las medidas de desenlace: las determinaciones de ASAS20 y BASDAI50, finalmente, fueron las medidas de desenlace escogidas para la evaluación de la eficacia de los anti-TNF α en pacientes con EA. Siguiendo diferentes consensos, serían las medidas más idóneas y utilizadas para evaluar la respuesta obtenida con fármacos dentro de ensayos clínicos y práctica clínica.

2. Tiempo de evaluación de las medidas de desenlace: en los 7 estudios que finalmente se seleccionaron por la utilización de al menos una de las 2 medidas de desenlace establecidas (ASAS20 o BASDAI50), éstas se evaluaron en diferentes períodos en las publicaciones disponibles. Para obviar el posible problema de sesgo que la discordancia en el tiempo del período de evaluación pudiera producir, se intentó unificar los resultados sobre las medidas de desenlace en el período comprendido entre las 6 y 24 semanas, que se consideró “a corto plazo”. Así pues, los resultados del metaanálisis se realizaron con las medidas de desenlace de los diferentes es-

TABLA 2. Efectos adversos graves (EAG)

Estudio	Anti-TNF, pacientes con EAG/total (n)	Tipo	Retirado del ensayo	Placebo, pacientes con EAG/total (n)	Tipo	Retirado del ensayo
Braun, 2002	Infliximab, 3/34	Tuberculosis sistémica	Sí	0/35		
		Fiebre alta (nódulos linfáticos agrandados y lesiones pulmonares)	Sí			
		Leucopenia transitoria	Sí			
Gorman, 2002	Etanercept, 0/20			0/20		
Brandt, 2003	Etanercept, 0/14			0/16		
Davis, 2003	Etanercept, 9/138	Linfoadenopatía	No	5/139	Dolor torácico	No
		Celulitis estafilocócica después de picadura de araña	No		Infección viral	No
		Infección de la herida después de mordedura de gato	No		2 accidentes	No
		Fractura ósea después de caída	No		Intento de suicidio	Sí
		Fiebre asociada al sitio de la inyección	Sí			
		Señal de colitis ulcerosa	Sí			
		Obstrucción intestinal debido a la adhesión	Sí			
2 fracturas óseas después de trauma	Sí					
Calin, 2004	Etanercept, 1/45	Infarto agudo de miocardio después de angioplastia	No	0/39		
Heijde, 2005	Infliximab, 7/201	Vértigo	No	2/78	Dolor y artralgia	No
		Colecistitis	No		Mieleititis	Sí
		Artritis	No			
		Leucocitosis y neumonía	No			
		Hernia inguinal	No			
		Hemiparesis	No			
		Dolor abdominal, dolor de espalda, fiebre y ganglioneuroma	No			
Heijde, 2006	Adalimumab, 6/208	Herida en la cabeza		3/107	Pancreatitis	No
		Dolor torácico	No		Apendicitis	No
		Hipersensibilidad al adalimumab	Sí		Hipersensibilidad	Sí
		Fractura de patella	No			
		Dolor torácico no cardíaco	No			
Incremento concentración de enzima hepática	No					

tudios a corto plazo (6-24 semanas) del inicio de tratamiento.

3. Fármacos concomitantes con el tratamiento en estudio (anti-TNF α): en alguno de los estudios seleccionados para el metaanálisis, se permitió el empleo de fármacos concomitantes. Sin embargo, en otros estudios no se permitió su uso. Los fármacos concomitantes permitidos en algunos estudios podían ser de tres tipos: AINE, glucocorticoides y FAME. En el caso de los AINE como fármacos concomitantes no se producirían problemas de sesgo puesto que su uso era permitido en todos los estudios seleccionados para el metaanálisis. Por el contrario, no ocurre lo mismo con los corticoides y FAME, ya que en algunos estudios se permitió el uso

concomitante de uno o varios: metotrexato, sulfasalazina, cloroquina y sales de oro, tanto en el grupo de tratamiento como en el grupo control con placebo.

4. Diferentes fármacos anti-TNF α : infliximab, adalimumab y etanercept, aunque pertenecen al mismo grupo terapéutico por su capacidad para inhibir la acción del TNF α , tienen dos mecanismos diferentes. Infliximab y adalimumab son anticuerpos monoclonales que se unen al TNF α tanto en forma soluble como adherido a la membrana de células, y tienen capacidad para inducir la lisis de estas células. La vía de administración es intravenosa. Etanercept es una proteína de fusión constituida por un receptor soluble tipo II humano obtenido por recombinación genética, unido a la fracción

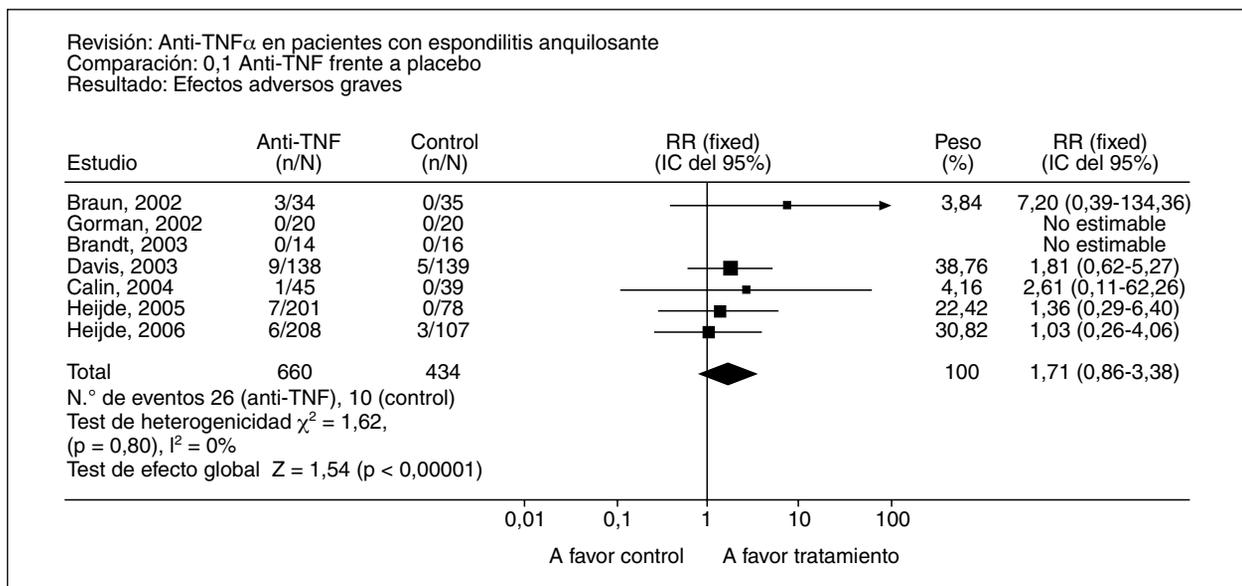


Figura 6. Metaanálisis de efectos adversos graves en pacientes con espondilitis anquilosante aleatorizados para recibir anti-TNF α o placebo. IC del 95%: intervalo de confianza del 95% de seguridad; RR (fixed): riesgo relativo en el modelo de efectos fijos.

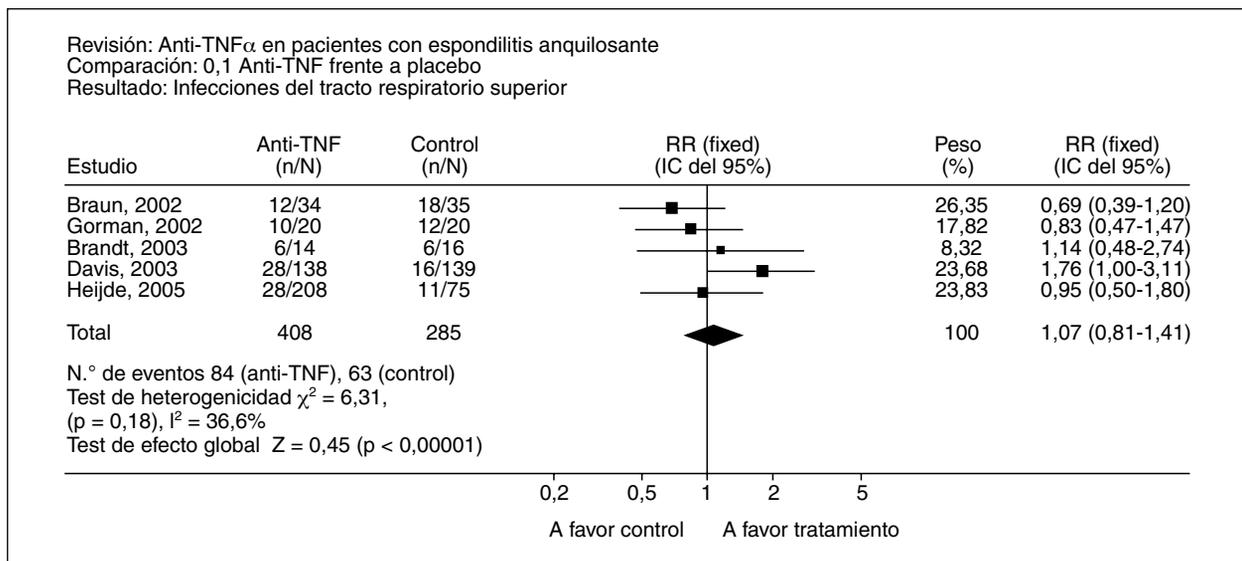


Figura 7. Metaanálisis de infecciones del tracto respiratorio superior en pacientes con espondilitis anquilosante aleatorizados para recibir anti-TNF α o placebo. IC del 95%: intervalo de confianza del 95% de seguridad; RR (fixed): riesgo relativo en el modelo de efectos fijos.

constante de una IgG humana, que le confiere estabilidad y mayor vida media. Es capaz de inhibir la acción de TNF α y linfotoxina al unirse a ellos y evitar su acción sobre los receptores celulares. Se administra por vía subcutánea.

En conclusión, los tratamientos con anti-TNF α son eficaces en la EA con un nivel de evidencia Ia (Revisión

sistemática de ensayos clínicos aleatorizados, con homogeneidad)²².

Su eficacia es sustancial y demostrable a corto plazo, entre 6 y 24 semanas. El NNT para obtener una respuesta favorable (evaluada con criterios ASAS20 o BASDAI50) con terapias anti-TNF α a corto plazo es de 3; por tanto, la magnitud de su efecto es considerable. Se debe considerar las terapias anti-TNF α para

tratar a los pacientes con síntomas axiales graves y con marcadores serológicos de actividad elevados, que no responden adecuadamente al tratamiento con AINE.

Nuestra revisión sistemática y metaanálisis indica una respuesta favorable en pacientes con EA tratados con anti-TNF.

Respecto de los efectos adversos observados en los ensayos clínicos incluidos, el metaanálisis no ha detectado que haya diferencias significativas entre ambos grupos; sin embargo, es oportuno decir que los estudios han sido a corto plazo y que las diferencias, si las hay, se detectarán en análisis de estudios a largo plazo.

El nivel de evidencia actual del tratamiento de la EA con anti-TNF α , según la respuesta clínica, con criterios ASAS20 o BASDAI50 es de Ib (ensayo clínico aleatorizado con intervalo de confianza estrecho)²², pues procede de estudios aleatorizados con control. Tras la realización del metaanálisis con los resultados de los estudios previamente seleccionados, podrá establecerse un nivel de evidencia superior (Ia); por tanto, la eficacia de los fármacos anti-TNF α , en el tratamiento de la EA, queda plenamente establecida.

Bibliografía

1. Van der Linden S, Van der Heijde D. Clinical and epidemiological aspects of ankylosing spondylitis and spondyloarthropathies. *Cur Op Rheum*. 1996;8:269-74.
2. 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;27:361-8.
3. Anderson JJ, Baron G, Van der Heijde D, Nelson DT, Dougados M. Ankylosing Spondylitis Assessment Group preliminary definition of short-term improvement in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2001;44:1876-86.
4. Van Tubergen A, Van der Heijde D, Anderson J, Landewe R, Dougados M, Braun J, et al. Comparison of statistically derived ASAS improvement criteria for ankylosing spondylitis with clinically relevant improvement according to an expert panel. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:215-21.
5. Braun J, Pham T, Sieper J, Davis J, Van der Linden S, Dougados M, et al; ASAS Working Group. International ASAS consensus statement for the use of anti-tumour necrosis factor agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:817-24.
6. Pham T, Landewé R, Van der Linden S, Dougados M, Sieper J, Braun J, et al. An International Study of Starting TNF-blocking drugs in Ankylosing Spondylitis (ISSAS). *Ann Rheum Dis*. 2006;65:1620-5.
7. Panel de Expertos de la Sociedad Española de Reumatología (SER). Primer documento de consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de antagonistas del TNF α en las espondiloartritis. *Reumatol Clin*. 2005;1:32-7.
8. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol*. 1994; 21:2286-91.
9. Zochling J, Van der Heijde D, Burgos-Vargas R, Collantes E, Davis J, Dijkmans B, et al. ASAS/EULAR Recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:442-52.
10. Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Golder W, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. *Lancet*. 2002;359:1187-93.
11. Gorman JD, Sack KE, Davis JC Jr. Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor alpha. *N Engl J Med*. 2002;346: 1349-56.
12. 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.
13. Davis JC Jr, Van Der Heijde D, Braun J, Dougados M, Cush J, Clegg DO, et al; Enbrel Ankylosing Spondylitis Study Group. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2003;48: 3230-6.
14. Calin A, Dijkmans BA, Emery P, Hakala M, Kalden J, Leirisalo-Repo M, et al. Outcomes of a multicentre randomised clinical trial of etanercept to treat ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2004;63: 1594-600.
15. Van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, Sieper J, DeWoody K, Williams P, et al; Ankylosing Spondylitis Study for the Evaluation of Recombinant Infliximab Therapy Study Group. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum*. 2005;52:582-91.
16. Van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, Sieper J, Dijkmans BA, Braun J, et al, ATLAS Study Group. 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.
17. Jadad AR. *Randomised controlled trials*. London: BMJ Books; 1998. p. 51-2.
18. Moher D, Schulz KF, Altman D, for the CONSORT Group. The CONSORT Statement: Revised Recommendations for improving the Quality of reports of parallel-Group Randomized trials. *JAMA*. 2001;285: 1987-91.
19. Glass GV. Primary, secondary, and meta-analysis of research. *Educational Researcher*. 1976;5:3-8.
20. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials*. 1986;7:77-88.
21. Galbraith R. A note on graphical presentation of estimated odds ratios from several clinical trials. *Stat Med*. 1988;7:889-94.
22. Centre for Evidence-Based Medicine de Oxford [página de Internet; actualizada May 2001]. Disponible en: http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp