



## ¿Cómo optimizar la terapia antiTNFalfa en las espondiloartritis?

Maria del Carmen Castro Villegas<sup>a,\*</sup>, Alejandro Escudero Contreras<sup>a</sup>, Maria Dolores Miranda García<sup>b</sup> y Eduardo Collantes Estévez<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Reumatología, Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMBIC), Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

<sup>b</sup> Unidad de Aparato Locomotor, Hospital San Agustín, Linares, Jaén, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 28 de noviembre de 2011

Aceptado el 18 de enero de 2012

On-line el 13 de marzo de 2012

#### Palabras clave:

Inhibidores del TNFalfa  
Espondiloartritis  
Optimización

#### Keywords:

TNFalpha inhibitors  
Spondylitis  
Optimization

### R E S U M E N

Los inhibidores del TNFalfa (antiTNFalfa) han supuesto un avance importante en el tratamiento de las espondiloartropatías, habiendo demostrado su eficacia y seguridad, con tasas de respuesta y supervivencia incluso superiores a las observadas en pacientes con artritis reumatoide. El hecho de que los fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) no han mostrado utilidad en el tratamiento de esta patología, especialmente en las formas axiales, les confiere mayor importancia, dado que se sabe que hasta el 30% de los pacientes no responden al tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos. Sin embargo, hay que tener en cuenta que son fármacos caros y no exentos de efectos secundarios, por lo que es necesario un uso óptimo. Pretendemos hacer una revisión del uso de antiTNFalfa en las espondiloartropatías y se plantean las evidencias disponibles sobre estrategias que puedan ayudar a su uso racional.

© 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### How to optimize the antiTNF alpha therapy in spondylitis?

#### A B S T R A C T

TNFalpha inhibitors have been a major advance in the treatment of spondyloarthropathies, having demonstrated their safety and efficacy, with higher response and survival rates than those observed in patients with rheumatoid arthritis. The fact that disease modifying anti-arthritis drugs (DMARD) have shown utility in the treatment of this disease, especially in the axial forms, gives them greater importance, since it is known that up to 30% of patients do not respond to treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs. However, we must take into account that these drugs are expensive and not without side effects, so it is necessary to optimize their use. We intend to review the use of antiTNF alpha in spondyloarthropathies and review the available evidence on strategies that can help with their rational use.

© 2011 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

La introducción de los fármacos bloqueadores del factor de necrosis tumoral alfa (antiTNFalfa) en el tratamiento de las enfermedades reumáticas ha modificado de forma importante el pronóstico de estos pacientes, especialmente en el caso de los pacientes con espondiloartropatías (EsA) refractarios a antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Existen en la actualidad 4 fármacos antiTNFalfa aprobados para su uso en espondilitis anquilosante (EA): infliximab, etanercept, adalimumab y golimumab. Se sabe que la inflamación en la EA está muy asociada con el TNFalfa. De hecho, se han evidenciado infiltrados de linfocitos T y macrófagos secretores de TNFalfa en muestras histológicas procedentes de articulaciones sacroiliacas de pacientes con EA<sup>1-3</sup>.

Los ensayos pivotaes de los agentes bloqueadores del TNFalfa han corroborado esta asociación patogénica, mostrando una eficacia terapéutica muy significativa frente a placebo en estudios tanto a corto como a largo plazo, con respuestas ASAS20 de hasta 60%<sup>4-8</sup>. De hecho, hoy en día las terapias bloqueadoras del TNFalfa constituyen una alternativa terapéutica en pacientes con EsA no respondedores al tratamiento convencional. Desde los primeros resultados en el tratamiento con antiTNFalfa se constata una drástica mejoría de los síntomas axiales así como un efecto muy beneficioso sobre la sintomatología articular periférica e incluso en manifestaciones extraarticulares tales como uveítis y psoriasis. Sin embargo, en la práctica clínica diaria, los porcentajes de respuesta parecen ser más bajos, por lo que es de gran importancia la aplicación de las recomendaciones para la indicación y monitorización del tratamiento con los antagonistas del TNFalfa. Además, a diferencia de la artritis reumatoide (AR), no se ha

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [mcasvi@yahoo.es](mailto:mcasvi@yahoo.es) (M.d.C. Castro Villegas).

demostrado que el bloqueo de otras dianas terapéuticas sea claramente eficaz en la EA, por lo que hasta ahora no existen alternativas terapéuticas efectivas al bloqueo del TNFalfa en los pacientes con EA<sup>9</sup>. Esto, junto con el coste de este tipo de terapia, justifica que el uso de los fármacos antiTNFalfa deba integrarse dentro de una estrategia terapéutica global y que su manejo deba realizarse de forma óptima. El grupo ASAS/EULAR (*Assessment in Ankylosing Spondylitis International Society*) considera el uso de los antiTNFalfa en paciente que mantengan actividad clínica a pesar del tratamiento convencional<sup>10,11</sup>. Los fármacos actualmente aprobados para su uso en pacientes con EsA son los anticuerpos monoclonales (infiximab, adalimumab y golimumab) y el antagonista del receptor (etanercept), habiendo demostrado todos su eficacia en el control sintomático así como en la mejoría de la función y calidad de vida tanto en EA como en otras entidades del grupo de las EsA.

Los datos del registro español de terapias biológicas (TB), BIOBADASER, en pacientes tratados en condiciones de práctica habitual muestran que los pacientes con EA tienen una tendencia a mejores tasas de respuesta que los pacientes con AR, con una retención al tratamiento del 75% a los 4 años frente al 60% en los pacientes con AR<sup>12</sup> y ocurrencia de menos efectos adversos, con una probabilidad un 33% más baja de discontinuación de la terapia<sup>13</sup>.

La Real Academia Española define «optimizar» como buscar la mejor manera para realizar una actividad. De forma práctica y arbitraria, podemos establecer 3 niveles sobre los que podríamos actuar en aras de un uso optimizado del tratamiento antiTNFalfa en nuestros pacientes con EsA: a) optimizar la iniciación del tratamiento, seleccionando de forma adecuada a los pacientes candidatos al tratamiento, valorando la opción de tratamiento más adecuada según la forma clínica y la presencia o no de manifestaciones extraarticulares, e identificando, cuando sea posible, factores que puedan identificar respondedores; b) en el seguimiento, de acuerdo con las recomendaciones disponibles para que los tiempos de seguimiento sean óptimos de forma que no resulten demasiado cortos para evitar una infravaloración del tratamiento ni demasiado largos de modo que el paciente prolongue el tratamiento de forma innecesaria; y c) en función de la respuesta, valorar en los pacientes respondedores pautas de reducción o suspensión de la terapia, para evitar posibles efectos adversos a largo a plazo y minimizar costes. En esta revisión se pretende intentar responder, según la evidencia disponible, a preguntas habituales que los clínicos pueden plantearse a la hora de iniciar una TB en pacientes con EsA para el uso optimizado de los fármacos antiTNFalfa.

### ¿Qué pacientes con espondiloartropatías deberían ser tratados con antiTNFalfa y cómo?

Dado el elevado coste de estos fármacos y la incertidumbre sobre su seguridad a más largo plazo es muy importante que su uso se realice de forma racional. Por ello, diferentes sociedades científicas han elaborado documentos de consenso para el uso de antiTNFalfa en pacientes con EA, con el fin de que los reumatólogos puedan apoyarse a la hora de la toma de decisiones terapéuticas. Entre estos documentos se encuentran los publicados por ASAS/EULAR y por la Sociedad Española de Reumatología (SER)<sup>14-17</sup>, los cuales han sido recientemente actualizados<sup>18,19</sup>. Una de las novedades más importantes que aportan dichas actualizaciones es la inclusión en la indicación de tratamiento de los pacientes con los nuevos criterios ASAS de EsA axial y no solo de pacientes con EA en la recomendación de TB<sup>20</sup>, basado en la gran eficacia que estos agentes han mostrado en pacientes con EsA de reciente inicio activos y refractarios a la terapia convencional, y teniendo en cuenta que los pacientes que cumplen criterios para el diagnóstico de EA también cumplirán los nuevos criterios de EsA axial. Ya en los ensayos clínicos en EA se observaba una mejor respuesta clínica a antiTNFalfa

en pacientes con una evolución más corta de la enfermedad<sup>21-23</sup>, y, posteriormente, estudios en pacientes con EsA axial preradiológica demuestran que el tratamiento precoz en el curso de la enfermedad consigue mejores tasas de respuesta clínica y de remisión de la enfermedad con evidencia de mejoría medida por imagen por resonancia magnética (IRM), así como periodos libres de síntomas hasta recaída mayor en pacientes tratados más precozmente<sup>24-28</sup>.

Con respecto a la indicación de antiTNFalfa, las recomendaciones ASAS establecen su uso en paciente con diagnóstico de EA según criterios de Nueva York o que cumplan criterios ASAS para EsA axial en los que que haya fallado el tratamiento estándar y que presenten enfermedad activa durante más de 4 semanas, definiéndose enfermedad activa como una puntuación en el BASDAI  $\geq 4$  y la opinión de un experto, basada en las características clínicas del paciente, elevación de reactantes de fase aguda, la demostración de progresión radiológica rápida por radiografía o evidencia de inflamación en IRM. Se considera que ha fallado el tratamiento estándar en aquellos pacientes que se mantengan activos a pesar de un ensayo terapéutico con, al menos, 2 AINE durante 4 semanas en total a la máxima dosis recomendada o tolerada, salvo contraindicación. En pacientes con enfermedad predominantemente axial no es obligatorio el uso de los fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) previos al inicio de la TB, ya que las evidencias actuales no demuestran su utilidad en pacientes con formas axiales de EsA; no así en pacientes con formas periféricas sintomáticas en los cuales debería haberse intentado al menos una infiltración local con esteroides y normalmente se debería haber probado con un FAME, preferiblemente sulfasalazina (SSZ). En pacientes con entesitis sintomática es obligatorio haber realizado previamente tratamiento local adecuado<sup>18</sup>. El panel de expertos de la SER considera igualmente la indicación tanto en EA como en pacientes con criterios para EspA axial. En las EsA con afección exclusivamente axial se considera que un paciente es refractario a terapia convencional cuando ha fallado la utilización de al menos 2 AINE durante un período de 4 semanas cada AINE, a la dosis máxima recomendada o tolerada, excepto toxicidad o contraindicación. Cuando la afección sea periférica, además del tratamiento con AINE, debe haberse administrado SSZ durante al menos 3 meses, debiendo valorarse en cada caso la posible utilidad individual del tratamiento con otros FAME. En caso de entesitis, dactilitis, monoartritis u oligoartritis, se debe haber probado además infiltraciones locales con glucocorticoides. En este caso, la TB estaría indicada si a pesar de un tratamiento convencional correcto la enfermedad permanece activa durante más de 3 meses según los siguientes criterios de actividad: BASDAI  $\leq 4$ , valoración general de la enfermedad por el paciente  $\leq 4$  y valoración global del médico  $\leq 2$  (medidas por escala visual analógica de 0 a 10). En cualquier caso, a la hora de establecer la indicación definitiva, se considerará de máxima relevancia la opinión de un reumatólogo o de otro médico experto en EsA y en TB<sup>19</sup>.

### ¿Qué factores podemos tener en cuenta para establecer una indicación precoz?

La falta de factores predictores de respuesta al tratamiento irrefutables obliga a establecer la indicación de TB en los pacientes con EsA basándose en criterios de actividad y refractariedad a la terapia convencional. Es de gran interés para el clínico la identificación de parámetros que puedan estimar la respuesta a agentes antiTNFalfa. Factores como el mayor grado de actividad de la enfermedad<sup>29</sup>, los valores de PCR menores de 10 mg/l y la presencia de HLAB27<sup>30</sup> se han identificado como factores asociados con una mejor respuesta, así como otros factores como la mayor puntuación del dolor lumbar y la mejor capacidad funcional medida por BASFI<sup>31</sup>. Desde el punto de vista radiográfico, se ha demostrado que los enfermos con mayores alteraciones estructurales evaluadas por mSASSS tienen menos

probabilidad de responder al tratamiento<sup>32</sup>. Un ensayo abierto en fase IIIB con adalimumab identificó que la edad más joven, las concentraciones de PCR más altas y la positividad del HLAB27 se asociaron con una mejor respuesta definida por BASDAI50, ASAS40 o criterios ASAS de remisión parcial<sup>33</sup>. Lord et al.<sup>34</sup> reportaron datos de 261 pacientes del registro británico de TB e identificaron que la presencia de valores más altos de velocidad de sedimentación globular y PCR al inicio fueron el predictor más fuerte de respuesta al tratamiento. En una publicación reciente Rudwaleit et al.<sup>35</sup> establecieron el valor predictivo de una combinación de parámetros sobre la respuesta BASDAI50 a los antiTNFalfa, y demostraron que la duración de la enfermedad inferior a 20 años, los valores de PCR por encima de 10 mg/l y la presencia de lesiones inflamatorias activas medidas por el score espinal de RM de Berlín se asociaban a una mayor probabilidad de respuesta clínica medida por BASDAI. Recientemente se ha creado un modelo que identifica subpoblaciones de EA con mayor probabilidad de responder al tratamiento con antiTNFalfa mediante la combinación de diferentes factores identificados como predictores basales de respuesta (edad, HLAB27, PCR, estado funcional, presencia de entesitis) que pretende proporcionar una herramienta para decisiones terapéuticas<sup>36</sup>.

### ¿Influye la presencia de manifestaciones extraarticulares en la elección del antiTNFalfa?

La presencia de manifestaciones extraarticulares actuales o pasadas (uveítis, enfermedad inflamatoria intestinal y psoriasis) es otro factor a tener en cuenta a la hora de establecer la indicación del antiTNFalfa. Por una parte pueden constituir por sí mismas la indicación del tratamiento y, por otra, influyen en la indicación de un anticuerpo monoclonal o un antagonista del receptor. A la hora de determinar el fármaco a utilizar, hay que tener en cuenta que la eficacia sobre las manifestaciones extraarticulares parece diferir de un antiTNFalfa a otro. Etanercept parece no tener efecto sobre la uveítis y la enfermedad inflamatoria intestinal, mientras que la incidencia de exacerbaciones de ambos trastornos parece reducirse con el empleo de infliximab<sup>37</sup>. Se dispone de una cantidad superior de datos con infliximab que con adalimumab que demuestran que infliximab es muy eficaz para tratar la inflamación subyacente en las manifestaciones extraarticulares de los pacientes con EsA<sup>38-40</sup>. Las diferencias en el modo de acción de estos fármacos pueden explicar estas variaciones, ya que se cree que infliximab y adalimumab forman complejos altamente estables con el TNFalfa tanto soluble como el transmembrana, mientras que etanercept solo bloquea el TNFalfa soluble formando complejos relativamente inestables<sup>41</sup>, lo que podría explicar que los anticuerpos monoclonales puedan ser más favorables en el tratamiento de ciertas manifestaciones extraarticulares asociadas a las EsA como la uveítis y la inflamación intestinal<sup>42,43</sup>, aunque los 3 han mostrado eficacia en psoriasis.

### ¿Es importante optimizar el tiempo de valoración de respuesta durante el seguimiento del paciente?

Otro aspecto a tener en cuenta para la optimización del tratamiento en pacientes que se encuentren en tratamiento con antiTNFalfa es establecer tiempos de seguimiento que permitan valorar de forma adecuada la respuesta sin prolongar de forma innecesaria el tratamiento en pacientes que no están respondiendo a la terapia. Para ello es importante seguir las recomendaciones disponibles, las cuales son fruto de una revisión exhaustiva de la literatura y permiten unificar criterios entre los reumatólogos. El grupo ASAS/EULAR recomienda que la respuesta debería evaluarse tras al menos 12 semanas de tratamiento, y establece como criterios de respuesta una mejoría medida por BASDAI de  $\geq 50\%$  respecto a

la basal o un cambio absoluto de  $\geq 2$  cm y la opinión del experto<sup>18</sup>. Para el panel de expertos de la SER, el tiempo de valoración de respuesta recomendado es de 4 meses, y considera criterios de respuesta la mejoría del BASDAI en los mismos términos que para ASAS/EULAR, junto con una disminución del 50% o de 2 cm en la escala visual analógica global del paciente y del dolor raquídeo o disminución de los reactantes de fase aguda<sup>19</sup>. Considerando la evidencia disponible, la IRM es una herramienta que nos puede servir de ayuda para evaluar la actividad de los pacientes con EsA en casos en los que tengamos dudas, ya que permite objetivar actividad inflamatoria<sup>44</sup>.

### ¿Cómo podemos optimizar el tratamiento en pacientes respondedores?

En el paciente respondedor con criterios de baja actividad o remisión clínica unos planteamientos importante que podrían contribuir a reducir costes y evitar potenciales efectos adversos podrían ser la reducción e incluso suspensión de la terapia en estos pacientes, la utilización de dosis más bajas de antiTNFalfa en determinados casos, o valorar la posibilidad de tratamiento a demanda.

La opción de suspender la terapia en los pacientes que se encuentran con baja actividad o remisión de la enfermedad durante largos periodos de tiempo ha sido revisada por Andreu et al.<sup>45</sup> y previamente por Gratacós et al.<sup>46</sup> en 2 artículos de revisión, y ambos concluyeron que la retirada sistemática del tratamiento biológico en pacientes con EA no es una opción terapéutica aconsejable ni en aquellos pacientes con buena respuesta clínica porque la recaída es la constante y es necesario su uso continuado para el adecuado control sintomático. Estas conclusiones se basan en 2 estudios abiertos que exploraron esta alternativa. Uno de ellos incluyó a 42 pacientes con EA sin actividad clínica bajo tratamiento con infliximab durante al menos 3 años, a los cuales se le suspendió el tratamiento y en los que se observó una recaída clínica de la enfermedad en el 25% a las 12 semanas y del 97% de los pacientes al año, con un tiempo medio de recaída de 17,5 semanas, siendo la recaída más precoz en pacientes con BASDAI  $> 3$  y PCR  $> 6$  mg/l en el momento de la suspensión<sup>47</sup>. Todos los pacientes respondieron de forma adecuada tras la readministración de infliximab<sup>48</sup>. Otro estudio observacional realizado por Brandt et al.<sup>49</sup> con etanercept mostró los mismos resultados en un grupo de 26 pacientes a los que se les siguió durante 54 semanas, con una recaída del 100% a las 36 semanas y rápida respuesta tras su reintroducción. El grupo de trabajo español REMINEA publicó en forma de *abstract* un trabajo en el que se realizó una retirada sistemática de infliximab en 36 pacientes en remisión clínica durante al menos 2 infusiones consecutivas después de la fase de inducción, observándose una tasa de recaída en el 58% a los 6 meses<sup>50</sup>. Probablemente las tasas más bajas de recaídas en este trabajo se relacionan con que el tiempo de seguimiento fue más corto.

Otra posibilidad en pacientes con enfermedad controlada es utilizar dosis más bajas de antiTNFalfa para mantener el control de la enfermedad evitando la recaída. Teniendo en cuenta que la dosis de infliximab usada en EA fue establecida tomando como base el esquema de tratamiento en la enfermedad de Crohn según el concepto del grupo de las EspA como un grupo de enfermedades interrelacionadas, podemos afirmar que el régimen de tratamiento óptimo no ha sido demostrado en ensayos clínicos diseñados para ese fin. Pequeños estudios observacionales con infliximab<sup>51-53</sup> sugieren que la dosis de 3 mg/kg cada 8 semanas desde el inicio en pacientes con EA puede ser efectiva con un perfil de seguridad similar a la dosis de 5 mg/kg, encontrando tasas de respuesta de entre el 40-50% a los 4 años. Maksymowich et al.<sup>54</sup> en un estudio abierto doble ciego controlado con placebo de 12 semanas de

duración demostraron una reducción del edema medido por IRM del 55,1% en el score SPARCC sobre 6 unidades discovertebrales, pero son estudios con poblaciones limitadas. El único ensayo clínico frente a placebo (CANDLE trial)<sup>55</sup> incluyó a 76 pacientes con EA aleatorizados a recibir placebo o infliximab en dosis de 3 mg/kg en las semanas 0, 2 y 6, y posteriormente todos recibieron infliximab 3 mg/kg cada 8 semanas, con un seguimiento de 12 semanas y una posterior fase de extensión abierta hasta la semana 50. Se encontró mejoría medida por ASAS20 en el 53,8% a la semana 12. A los pacientes que no alcanzaron respuesta a las semanas 22 y 38 se les aumentaba la dosis a 5 mg/kg, resultando que un 68% de los paciente habían aumentado dosis a la semana 38 por pérdida de respuesta. La PCR elevada al inicio se asoció a la necesidad de dosis más altas de infliximab. Como conclusión de estos datos podemos plantear usar dosis bajas en pacientes seleccionados, ya que un porcentaje no despreciable de ellos puede alcanzar respuesta, y valorar la posibilidad de aumentar las dosis en pacientes que no consigan respuesta o presenten pérdida de eficacia secundaria.

Con etanercept los datos disponibles son escasos y se trata de pacientes con EA con baja actividad en los que se redujo la dosis o el intervalo de tratamiento. Un estudio coreano retrospectivo con 107 pacientes con EA y 79 pacientes con AR observó una reducción del intervalo de dosis de  $12,7 \pm 7$  días a los 21 meses con mantenimiento de la reducción del BASDAI y del descenso de la PCR en estos pacientes, en comparación con los pacientes con AR en los que el intervalo de dosis fue de  $5,1 \pm 1,8$  días durante el mismo tiempo<sup>56</sup>. Otro estudio abierto observacional con 16 pacientes en tratamiento con etanercept que redujeron dosis de acuerdo con el criterio del reumatólogo tratante y las preferencias del paciente a dosis e intervalos variables, demostró eficacia a los 6 meses con mantenimiento del BASDAI en 1,6 y de la PCR en  $1,3 \text{ mg/l}$ <sup>57</sup>. Por tanto, al igual que con infliximab, estrategias de reducción de dosis en pacientes con baja actividad pueden ser usadas para mejorar el coste-efectividad del tratamiento.

Por último, una cuestión que ha sido analizada en un ensayo clínico es la eficacia del tratamiento a demanda<sup>58</sup>. Doscientos cuarenta y siete pacientes con EA activa fueron aleatorizados para recibir infliximab 5 mg/kg cada 6 semanas (tratamiento continuo) o según recurrencia (tratamiento a demanda), tras un tratamiento inicial de inducción con 3 infusiones a las 2 y 4 semanas tras la primera dosis, con un seguimiento de un año. Una mayor proporción de pacientes del grupo continuo consiguió criterios de respuesta ASAS20 a la semana 58 (75 versus 46%;  $p < 0,0001$ ). La media de infusiones tras la dosis de inducción fue de  $5,8 \pm 2,2$  en el grupo continuo versus  $3,5 \pm 3$  en el grupo a demanda. La adición de metotrexate en el grupo a demanda no afectó de forma significativa la proporción de pacientes que respondieron ni el número de infusiones administradas. Los autores concluyen que el tratamiento continuo con infliximab es más eficaz que el tratamiento a demanda, y que la adición de metotrexate no proporciona beneficio significativo.

En conclusión, a la luz de los datos presentados, puede concluirse que la suspensión del tratamiento en pacientes con enfermedad controlada o el tratamiento a demanda parecen no ser opciones aconsejables en pacientes con EspA, sin embargo, la reducción de dosis de etanercept en pacientes que hayan respondido al tratamiento inicial o el tratamiento con dosis bajas de infliximab con intensificación del tratamiento en caso de pobre respuesta, pueden ser considerados en determinados casos con el objetivo de mejorar el perfil de seguridad y coste-efectividad del tratamiento. El documento SER contempla la posibilidad de reducir dosis o alargar el intervalo en pacientes con criterios de mínima actividad por lo menos 2 evaluaciones consecutivas, con un nivel de evidencia 2a y un grado de recomendación B<sup>19</sup>.

## ¿Cuáles son las opciones en pacientes no respondedores al tratamiento con un fármaco bloqueador del factor de necrosis tumoral alfa?

No hay evidencia de que con un aumento de dosis o con reducción del espacio entre dosis mejore la respuesta. Los datos disponibles son muy escasos; un estudio de extensión con 10 pacientes que no respondieron al tratamiento a la pauta habitual de infliximab a la semana 30 donde solo mostraron mejoría con la reducción del intervalo en 2 de ellos (22,2%)<sup>59</sup>, y un ensayo clínico aleatorizado con 108 pacientes que recibieron etanercept 50 o 100 mg/semana en el que la dosis más alta no demostró un aumento significativo de la eficacia respecto a la dosis habitual<sup>60</sup>.

Con respecto al cambio entre antiTNFalfa o *switching* los estudios demuestran que, al igual que en la AR, es una opción terapéutica útil en pacientes con EA y que la falta de respuesta a un antiTNFalfa no predice la respuesta a otro. Varios estudios observacionales demostraron inicialmente que el cambio de infliximab a etanercept o adalimumab conseguía respuestas adecuadas independientemente de que la causa del cambio fuese ineficacia o toxicidad<sup>61-64</sup>; y posteriormente estudios observacionales como el estudio RHAPSODY33 corroboraron dichos resultados en 1.250 pacientes tratados con adalimumab tras fallo a infliximab o etanercept, aunque la respuesta fue inferior a la obtenida en pacientes naive. Asimismo, datos de grandes registros de TB como el español<sup>65</sup>, el británico<sup>66</sup> y el noruego<sup>67</sup> muestran que el *switching* a un segundo o un tercer antiTNFalfa puede ser efectivo hasta en un tercio de los pacientes, con respuesta clínica mantenida en el tiempo.

## Conclusiones

La introducción de los inhibidores del TNFalfa ha revolucionado de forma considerable el tratamiento de las EsA en la última década. El uso óptimo del tratamiento biológico puede cambiar el curso natural de la enfermedad en términos de disminución de la discapacidad a la cual esta conduce por su propia evolución. Existe una considerable cantidad de datos clínicos en relación con la eficacia del tratamiento y, sin embargo, todavía hay cierta incertidumbre sobre cómo optimizar su uso en la práctica clínica. Algunas de estas cuestiones se relacionan con el momento óptimo para comenzar la terapia, los regímenes de dosificación adecuada y las opciones de modificación del tratamiento en función de la respuesta del mismo. La optimización del tratamiento pasa por una selección racional del paciente estableciendo la indicación según criterios de actividad, siguiendo las recomendaciones disponibles y valorando características de la enfermedad que puedan influir en la respuesta a la terapia. Una vez que un se ha iniciado una TB, lo más importante es la estrecha monitorización de la enfermedad. Se sabe que es necesario un tratamiento mantenido para minimizar el riesgo de recaída, pero en determinados casos es posible la modificación del régimen de tratamiento (como la reducción de la dosis o la ampliación del intervalo de administración). En pacientes no respondedores, el cambio entre antiTNFalfa es actualmente la opción más eficaz ya que actualmente no se ha demostrado la utilidad del uso de fármacos que bloquean otras dianas terapéuticas. Todos estamos de acuerdo en que el tratamiento óptimo puede reducir los costes derivados del uso de este tipo de terapias y, al mismo tiempo, intentar mejorar su efectividad y seguridad.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.



## Bibliografía

- Bollow M, Fischer T, Reisschauer H, Sieper J, Hamm B, Braun J. T cells and macrophages predominate in early and active sacroiliitis as detected by magnetic resonance imaging in spondyloarthropathies. *Ann Rheum Dis.* 2000;59:135-40.
- Laloux L, Voisin MC, Allain J, Martin N, Kerboul L, Chevalier X, et al. Immunohistological study of entheses in spondyloarthropathies: comparison in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2001;60:316-21.
- Braun J, Bollow M, Neure L, Seipelt E, Seyrekbasan F, Herbst H, et al. Use of immunohistologic and in situ hybridization techniques in the examination of sacroiliac joint biopsy specimens from patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 1995;38:499-505.
- van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, Sieper J, DeWoody K, Williamson 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.
- Davis Jr JC, van der Heijde DM, Braun J, Dougados M, Clegg DO, Kivitz AF, et al. Efficacy and safety of up to 192 weeks of etanercept therapy in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:346-52.
- Brandt J, Khariouzov A, Listing J, Haibel H, Sörensen 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.
- van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, Sieper J, Dijkmans AC, 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.
- Braun J, Deodhar A, Inman RD, van der Heijde D, Mack M, Xu S, et al. Golimumab administered subcutaneously every 4 weeks in ankylosing spondylitis: 104-week results of the GO-RAISE study. *Ann Rheum Dis.* 2011 [Epub ahead of print].
- Song I, Poddubnyy D. New treatment targets in ankylosing spondylitis and other spondyloarthritides. *Curr Opin Rheumatol.* 2011;23:346-51.
- Zochling J, van der Heijde D, Burgos-Vargas R, Collantes E, Davis JC, Dijkmans B, et al. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:442-52.
- Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, Boehm H, Burgos-Vargas R, Collantes-Estevez E, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:896-904.
- Carmona L, González R. La espondilartrosis en BIOBADASER. *Reumatol Clin.* 2005;1 Suppl 1:S12-5.
- Carmona L, Gómez-Reino JJ, BIOBADASER Group. Survival of TNF antagonists in spondylarthritis is better than in rheumatoid arthritis. Data from the Spanish registry BIOBADASER. *Arthritis Res Ther.* 2006;8:R72.
- Braun J, Pham T, Sieper J, Davis J, van der Linden SJ, 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.
- Braun J, Davis J, Dougados M, Sieper J, van der Linden S, van der Heijde D, ASAS Working Group. First update of the international ASAS consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:316-20.
- Panel de Expertos de la Sociedad Española de Reumatología. Primer documento de consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de antagonistas del TNF- $\alpha$  en las espondilartrosis. *Reumatol Clin.* 2005;1:32-7.
- Collantes E, Fernández Sueiro JL, García-Vicuña R, Gratacós J, Mulero J, Muñoz Fernández S, et al. Actualización del Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de antagonistas del TNF $\alpha$  en las espondilartrosis, incluida la artritis psoriásica. *Reumatol Clin.* 2007;3 Suppl 2:S60-70.
- van der Heijde D, Sieper J, Maksymowych WP, Dougados M, Burgos-Vargas R, Landewé R, et al. Assessment of SpondyloArthritis International Society. 2010 Update of the International ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:905-8.
- Juanola Roura X, Zarco Montejó P, Sanz Sanz J, Muñoz Fernández S, Mulero Mendoza J, Linares Ferrando LF, et al. Documento SER de consenso sobre el uso de terapias biológicas en la espondilartrosis anquilosante y otras espondilartrosis, excepto la artritis psoriásica. *Reumatol Clin.* 2011;7:113-23.
- Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Braun J, et al. The development of Assessment of Spondyloarthritis International Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:777-83.
- Venetsanopoulou AI, Voulgari PV, Alamanos Y, Markatseli C, Drosos A. Persistent clinical response of infliximab treatment, over a 4-year period in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* 2007;27:935-9.
- Van der Heijde D, Pangan A, Schiff M, Braun J, Borofsky M, Torre J, et al. Adalimumab effectively reduces the signs and symptoms of active ankylosing spondylitis in patients with total spinal ankylosis. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:1218-21.
- Baraliakos X, Listing J, Brandt J, Rudwaleit M, Sieper J, Braun J. 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.
- Rudwaleit M, Baraliakos X, Listing J, Brandt J, Sieper J, Braun J. Magnetic resonance imaging of the spine and the sacroiliac joints in ankylosing spondylitis and undifferentiated spondyloarthritides during treatment with etanercept. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:1305-10.
- Haibel H, Rudwaleit M, Listing J, Heldmann F, Wong RL, Kupper H, et al. Efficacy of Adalimumab in the treatment of axial spondyloarthritis without radiographically defined sacroiliitis. *Arthritis Rheum.* 2008;58:1981-91.
- Barkham N, Coates L, O'Connor P, Hensor E, Fraser AD, Cawkwell LS, et al. Clinical and Imaging efficacy of Infliximab in HLA-B27 positive patients with magnetic resonance imaging-determined early sacroiliitis. *Arthritis Rheum.* 2009;60:946-54.
- Song I, Herman K, Althoff C, Listing J, Burmester GR, Krause A, et al. Effects of etanercept versus sulfasalazine in early axial spondyloarthritis on active inflammatory lesions as detected by whole-body MRI (ESTHER): a 48-week randomized controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:590-6.
- Amttenbrink AL, Haibel H, Rudwaleit M, Listing J, Heldmann F, Wong R, et al. Efficacy of adalimumab in the treatment of patients with axial spondyloarthritis (SPA) and no radiographic sacroiliitis: continuous adalimumab therapy is necessary to prevent relapses after treatment withdrawal. *Ann Rheum Dis.* 2008;67 Suppl II:373.
- Burgos R, Rojas J. Predictors of response to tumor necrosis factor-alpha blockers in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2005;32:1637-40.
- Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Golder W, Gromnica-Ihle E, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomized controlled multicenter trial. *Lancet.* 2002;359:1187-93.
- Davis JC, van der Heijde D, Dougados M, Braun J, Cush JJ, O'Clegg D, et al. Baseline factors that influence ASAS20 response in patients with ankylosing spondylitis treated with etanercept. *J Rheumatol.* 2005;32:1751-4.
- Baraliakos X, Listing J, Rudwaleit M, Brandt J, Sieper J, Braun J. Radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis after two years of treatment with the tumor necrosis factor- $\alpha$  antibody infliximab. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:1462-6.
- Rudwaleit M, Claudepierre P, Wordsworth P, Loza Cortina E, Sieper J, Kron M, et al. Effectiveness, safety, and predictors of good clinical response in 1250 patients treated with adalimumab for active ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2009;36:801-8.
- Lord P, Farragher T, Lunt M, Watson KD, Symmons DPM, Hyrich KL, BSR Biologics Register. Predictors of response to anti-TNF therapy in ankylosing spondylitis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *PRheumatology (Oxford).* 2010;49:563-70.
- Rudwaleit M, Schwarzklose S, Hilgert ES, Listing J, Braun J, Sieper J. MRI in predicting a major clinical response to anti-tumour necrosis factor treatment in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:1276-81.
- Vastesaeger N, van der Heijde D, Inman R, Wang Y, Deodhar A, Hsu B, et al. Predicting the outcome of ankylosing spondylitis therapy. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:973-81.
- Elewaut D, Matucci-Cerinic M. Treatment of ankylosing spondylitis and extra-articular manifestations in everyday rheumatology practice. *Rheumatology.* 2009;48:1029-35.
- 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.
- Antoni CE, Kavanaugh A, Kirkham B, Tutuncu Z, Burmester GR, Schneider U, et al. Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: results from the Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial (IMPACT). *Arthritis Rheum.* 2005;52:1227-36.
- Baeten D, De Keyser F, Mielants H, Veys EM. Ankylosing spondylitis and bowel disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2002;16:537-49.
- Scallon B, Cai A, Solowski N, Rosenberg A, Song WY, Shealy D, et al. Binding and functional comparisons of two types of tumor necrosis factor antagonists. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002;301:418-26.
- Braun J, Baraliakos X, Listing J, Davis J, van der Heijde D, Haibel H, et al. Differences in the incidence of flares or new onset of inflammatory bowel diseases in patients with ankylosing spondylitis exposed to therapy with anti-tumor necrosis factor alpha agents. *Arthritis Rheum.* 2007;57:639-47.
- Guignard S, Gossec L, Salliot C, Ruysen-Witrand A, Luc M, Duclos M, et al. Efficacy of tumour necrosis factor blockers in reducing uveitis flares in patients with spondyloarthropathy: a retrospective study. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:1631-4.
- Bennett AN, McGonagle D, O'Connor P, Hensor EMA, Sivera F, Coates LC, et al. Severity of baseline magnetic resonance imaging-evident sacroiliitis and HLA-B27 status in early inflammatory back pain predict radiographically evident ankylosing spondylitis at eight years. *Arthritis Rheum.* 2008;58:3413-8.
- Andreu JL, Otón T, Sanz J. Terapia anti-TNFalfa en espondilitis anquilosante: control sintomático y modificación del daño estructural. *Reumatol Clin.* 2011;7:51-5.
- Gratacós J, Moreno M. La terapia anti-TNF en la espondilitis anquilosante (EA). ¿Es posible suspender el tratamiento? *Reumatol Clin.* 2010;6:237-9.
- 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.
- Baraliakos X, Listing J, Rudwaleit M, Brandt J, Alten R, Burmester G, et al. Safety and efficacy of readministration of infliximab after longterm continuous therapy and withdrawal in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2007;34:510-5.
- Brandt J, Listing J, Haibel H, Sörensen H, Schwegig 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.
- Torrente V, Gratacós J, Juanola X, Sanmarti R, Suarez D, Moreno M, REMINEA Group. Infliximab withdrawal in patients who presented criteria of clinical

- disease remission. An open study of clinical practice (REMINEA). *Arthritis Rheum.* 2009;60:1785.
51. Jois RN, Leeder J, Gibb A, Gaffney K, Macgregor A, Somerville M, et al. Low-dose IFX treatment for ankylosing spondylitis clinically- and cost-effective. *Rheumatology.* 2006;45:1566–9.
  52. 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.
  53. Tenga G, Goëbb V, Lequerré T, Bacquet-Descheyver H, Daragon A, Pouplin S, et al. A 3 mg/kg starting dose of infliximab in active spondyloarthritis resistant to conventional treatments is efficient, safe and lowers costs. *Joint Bone Spine.* 2011;78:50–5.
  54. Maksymowych WP, Salonen D, Inman RD, Rahman P, Lambert RGW. Low-dose infliximab (3 mg/kg) significantly reduces spinal inflammation on magnetic resonance imaging in patients with ankylosing spondylitis: a randomized placebo-controlled study. *J Rheumatol.* 2010 Aug 1;37:1728–34.
  55. Inman RD, Maksymowych WP, CANDLE Study Group. A double-blind, placebo-controlled trial of low-dose infliximab in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2010;37:1203–10.
  56. Lee J, Noh JW, Hwang JW, Oh JM, Ahn LK, Lee YS, et al. Extended dosing of etanercept 25 mg can be effective in patients with ankylosing spondylitis: a retrospective analysis. *Clin Rheumatol.* 2010;29:1149–54.
  57. Navarro-Compán V, Moreira V, Ariza-Ariza R, Hernandez-Cruz B, Vargas-Lebrón C, Navarro-Sarabia F. Low doses of etanercept can be effective in ankylosing spondylitis who achieve remission of the disease. *Clin Rheumatol.* 2011;30:993–6.
  58. Breban M, Ravaud P, Claudepierre P, Baron G, Henry YD, Hudry C, 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.
  59. Collantes-Estevez E, Muñoz-Villanueva MC, Zarco P, Torre-Alonso JC, Gratacos J, Gonzalez C, et al. Effectiveness of reducing infliximab dose interval in non-responder patients with refractory spondyloarthropathies. An open extension of a multicentre study. *Rheumatology (Oxford).* 2005;44:1555–8.
  60. Navarro-Sarabia F, Fernández-Sueiro JL, Torre-Alonso JC, Gratacos J, Queiro R, Gonzalez C, et al. High-dose etanercept in ankylosing spondylitis: results of a 12-week randomized, double blind, controlled multicentre study (LOADET study). *Rheumatology (Oxford).* 2011;50:1828–37.
  61. Conti F, Ceccarelli F, Marocchi E, Magrini L, Spinelli FR, Spadaro A, et al. Switching tumour necrosis factor antagonists in patients with ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis: an observational study over a 5-year period. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:1393–7, 17.
  62. Delaunay C, Farrenq V, Marini-Portugal A, Cohen JD, Chevalier X, Claudepierre P. Infliximab to etanercept switch in patients with spondyloarthropathies and psoriatic arthritis: preliminary data. *J Rheumatol.* 2005;32:2183–5.
  63. Coates LC, Cawkwell LS, Ng NWF, Bennett AN, Bryer DJ, Fraser D, et al. Real life experience confirms sustained response to long-term biologics and switching in ankylosing spondylitis. *Rheumatology.* 2008;47:897–900.
  64. Spadaro A, Punzi L, Marchesoni A, Lubrano E, Mathieu A, Cantini F, et al. Switching from infliximab or etanercept to adalimumab in resistant or intolerant patients with spondyloarthritis: a 4-year study. *Rheumatology.* 2010;49:1107–11.
  65. Gomez-Reino JJ, Carmona L, BIOBADASER Group. Switching TNF antagonists in patients with chronic arthritis: an observational study of 488 patients over a four-year period. *Arthritis Res Ther.* 2006;8:R29.
  66. Hyrich KL, Lunt M, Watson KD, Symmons DPM, Silman AJ, British Society for Rheumatology Biologics Register. Outcomes after switching from one anti-tumor necrosis factor alpha agent to a second anti-tumor necrosis factor alpha agent in patients with rheumatoid arthritis: results from a large UK national cohort study. *Arthritis Rheum.* 2007;56:13–20.
  67. Lie E, van der Heijde D, Uhlig T, Mikkelsen K, Rodevand E, Koldingsnes W, et al. Effectiveness of switching between TNF inhibitors in ankylosing spondylitis: data from the NOR-DMARD register. *Ann Rheum Dis.* 2011 Jan;70:157–63.