

Eficacia de los agentes biológicos en la espondilitis anquilosante

R. Burgos-Vargas^a, J. Braun^b, J.C. Casasola-Vargas^a y J. Sieper^c

^aHospital General de México. Universidad Nacional Autónoma de México. México DF. México.

^bRheumazentrum Ruhrgebiet. Herne. Alemania.

^cCharité-Universitätsmedizin Berlin. Campus Benjamin Franklin. Berlín. Alemania.

Introducción

El tratamiento de las espondiloartritis y en especial de la espondilitis anquilosante ha cambiado radicalmente en los últimos años como consecuencia de la introducción de los bloqueadores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). Tanto el infliximab como el etanercept y adalimumab reducen significativamente la actividad inflamatoria e inducen cambios en el aspecto histopatológico de la membrana sinovial, el patrón de citocinas en la sangre periférica y el líquido sinovial y las imágenes obtenidas por resonancia magnética y ultrasonido. En este momento se considera la posibilidad de que el efecto de estas moléculas no sólo se reduzca al alivio de síntomas y signos, sino que también modifique la historia natural de estas enfermedades. El propósito de esta revisión es presentar las justificaciones que existen para el uso de agentes biológicos en la espondilitis anquilosante, las forma de evaluación de su eficacia, los resultados más importantes a corto y largo plazo y las recomendaciones terapéuticas de vanguardia.

Concepto, clasificación e importancia

El grupo de espondiloartritis (1) está formado por condiciones, síndromes y enfermedades que comparten aspectos clínicos e inmunogenéticos que los diferencian del resto de las enfermedades reumáticas (tabla 1). Las manifestaciones clínicas más importantes son el resultado de 2 fenómenos estrechamente relacionados –inflamación y proliferación osteocartilaginosa– que se desarrollan en entesis y en la membrana sinovial de las articulaciones diartrodiales de la columna vertebral, la pelvis y las extremidades (principalmente las inferiores), así como en algunos órganos. Los aspectos inmunogenéticos más relevantes son su asociación con el antígeno de histocompatibilidad HLA-B27 y la agregación familiar.

TABLA 1. Espondiloartritis^a

Espondilitis anquilosante
Espondiloartritis indiferenciada
Artritis psoriásica ^b
Artritis reactiva
Artritis asociada a enfermedades inflamatorias intestinales
Enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa ^b

^aIncluye las formas que se inician en la infancia o adolescencia y la edad adulta.

^bEsencialmente los subgrupos que comparten las características clínicas e inmunogenéticas del resto de las espondiloartritis.

La importancia de la espondilitis anquilosante, y de forma global de las espondiloartritis, radica en varios aspectos: la frecuencia con que se encuentra en la población general, la edad de presentación, las repercusiones en la capacidad funcional y en la calidad de vida del individuo y la tasa de supervivencia.

La prevalencia de las espondiloartritis en la población general se estima entre el 0,6 y el 1,9%, y la de la espondilitis anquilosante entre el 0,1 y el 1,1%¹⁻⁴. Mientras que en la mayoría de las poblaciones caucásicas europeas y norteamericanas los síntomas se inician alrededor de los 25 años de edad, en las poblaciones caucásicas ubicadas en otras áreas geográficas y en varias poblaciones no caucásicas la edad de inicio es menor y la proporción de las formas juveniles, mayor⁵. En general se considera que la espondilitis anquilosante y la artritis psoriásica son las espondiloartritis más graves.

Las repercusiones de la espondilitis anquilosante abarcan el ámbito escolar, laboral y familiar, y afecta de forma global la calidad de vida del individuo que la padece y de los familiares cercanos. Desde el punto de vista escolar, la proporción de individuos que falta a o abandona la escuela es mayor del 50% en pacientes con espondiloartritis juveniles.

Correspondencia: Dr. R. Burgos-Vargas.
Servicio de Reumatología. Hospital General de México.
Dr. Balmis, 148. 06726 México DF. México.
Correo electrónico: burgosv@attglobal.net

(1) Espondiloartritis, el término más recientemente aplicado a este grupo, hace hincapié en el componente inflamatorio de este grupo de enfermedades. Sin embargo, el término utilizado con más frecuencia en la actualidad es el de espondiloartritis.

El coste total por año en Estados Unidos se ha estimado en 6.720 dólares (mediana de 1.495; costes indirectos: 73,6%; costes directos: 26,4%)⁶. El coste promedio anual en los Países Bajos, Bélgica y Francia es de 431 € (mediana de 172 €) por paciente (pérdidas por no trabajar o discapacidad en el trabajo de 1.371 €)⁷. Desde el punto de vista del paciente, el coste de la enfermedad es de 431 € por paciente y la pérdida anual de ingresos de 1.371 €⁸. Con respecto al impacto laboral, la proporción de pacientes con empleo oscila del 54 al 89%⁹⁻¹³. En Francia, el 36% de los pacientes ha perdido el trabajo después de 20 años¹⁴, en los Países Bajos el 5% en el primer año, el 13% en los siguientes 5 años, un 21% después de 10 años y más de 31% en 20 años^{9,12}. En México la cifra es del 3% en 10 años¹⁵. Estas pérdidas por los días de incapacidad laboral y por la pérdida del trabajo se reflejan en los costes en la productividad; en Francia se calcula que las pérdidas promedio persona-año son de 3.188 €, en los Países Bajos de 8.862 €, y en Bélgica de 3.609 €⁷.

Evaluación clínica

La evaluación del estado clínico de la espondilitis anquilosante incluye una serie de herramientas que determinan el estado de actividad, la capacidad funcional y la calidad de vida del paciente.

Actividad inflamatoria

El instrumento más frecuentemente utilizado para medir la actividad inflamatoria de la espondilitis anquilosante es el Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)¹⁶. El BASDAI consiste en un cuestionario autoaplicado de 6 preguntas relacionadas con la intensidad de la fatiga, el dolor en el esqueleto axial y en las articulaciones periféricas, la sensibilidad al presionar ciertas zonas y la rigidez durante la semana previa a su aplicación. Se evalúa a través de una escala visual analógica (EVA) o una escala numérica del 0 al 10 o de 0 a 100 mm. En general, se considera que cifras ≥ 4 o ≥ 40 mm denotan actividad de la enfermedad.

Capacidad funcional

Existen varios índices que evalúan la capacidad funcional del paciente con espondilitis anquilosante. El utilizado con mayor frecuencia es el Bath Ankylosing Spondylitis Disease Functional Index (BASFI)¹⁷, un cuestionario autoaplicado de 10 preguntas relacionadas con la capacidad del individuo para llevar a cabo, durante la semana previa a su aplicación, actividades de la vida diaria en las que participan tanto el esqueleto axial como sitios periféricos. Al igual que el BASDAI, el

BASFI se evalúa con una EVA o una escala numérica de 0 a 10 o de 0 a 100 mm. El índice funcional de Dougados¹⁸ es una alternativa que actualmente se encuentra en desuso.

Dolor

La intensidad del dolor se evalúa mediante 2 preguntas. La primera tiene relación con la intensidad del dolor en la columna vertebral a lo largo de la última semana, y la segunda, durante la noche anterior. Para esto se utilizan una EVA o una escala numérica de 0 a 10 o 0 a 100 mm.

Análisis global del estado de salud

El instrumento utilizado para evaluar este aspecto, la intensidad de la actividad de la enfermedad y el dolor global es el Bath Ankylosing Spondylitis Patient Global Score (BASG)¹⁹. El BASG se evalúa con una EVA o una escala numérica de 0 a 10 o de 0 a 100 mm.

Calidad de vida

Se evalúa a través instrumentos genéricos y específicos. Entre los primeros se encuentran la versión corta del Short Form-36 (SF-36) y el European Quality of Life (EuroQol)²⁰. El más importante en el grupo de los específicos es el Health Assessment Questionnaire-Ankylosing Spondylitis (HAQ-AS)²¹. Los 2 primeros se encuentran adaptados y validados en varias poblaciones.

Metrología

Comprende el recuento de las articulaciones hipersensibles a la presión digital o dolorosas al movimiento y las articulaciones con aumento de volumen. La medición de la movilidad articular periférica puede ser útil, pero la más utilizada en la clínica es la medición de la distancia intermaleolar. Para evaluar las inserciones tendinosas, se cuenta el número de entesis hipersensibles a la presión tanto en el esqueleto axial como en sitios periféricos. Al respecto, existen 2 esquemas, el propuesto por Mander et al²² y la Maastricht Enthesopathy Scale (MASES)²³. Los métodos de evaluación de la movilidad del esqueleto axial utilizados con mayor frecuencia son las flexiones anterior –con la prueba modificada de Schöber (en centímetros)– y laterales de la columna vertebral (promedio de la medición izquierda y derecha en centímetros), la expansión del tórax (en centímetros), la rotación cervical (promedio de la derecha e iz-

TABLA 2. Conjunto de variables preliminares establecidas por el grupo ASAS⁴⁹ para estudios con sustancias modificadoras de la evolución de la enfermedad (modificadoras), sustancias y medidas físicas (sintomáticos) para mejorar los síntomas y manifestaciones clínicas de tipo inflamatorio y para registro en el expediente clínico (expediente clínico)

Modificadores	Sintomáticos	Expediente clínico
Función física	Función física	Función física
Dolor	Dolor	Dolor
Movilidad de la columna	Movilidad de la columna	Movilidad de la columna
Rigidez en la columna*	Rigidez en la columna	Rigidez en la columna
Evaluación global del paciente	Evaluación global del paciente	Evaluación global del paciente
Articulaciones y entesis periféricas		Articulaciones y entesis periféricas
Reactantes de la fase aguda*		Reactantes de la fase aguda
Radiografías de la columna		
Radiografías de las caderas*		
Fatiga*		

*Aún no se ha decidido su inclusión definitiva en el grupo.

quierda en grados) y la distancia entre el occipucio y la pared (en centímetros). El Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI)²⁴ es un índice que se obtiene del conjunto de mediciones anteriores.

Aspectos radiográficos y de imagen

Los estudios radiográficos de la columna vertebral, las articulaciones coxofemorales y sacroilíacas y los pies pueden evaluarse con métodos estandarizados y reproducibles. Para la evaluación de la columna vertebral se utilizan el Bath Ankylosing Spondylitis Radiographic Index (BASRI)^{25,26} y la versión modificada del Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score (mSASSS)²⁷, para las sacroilíacas el índice propuesto para el diagnóstico de la espondilitis anquilosante y para el estudio de los pies se utiliza el Spondyloarthritis Tarsal Radiographic Index (SPA-TRI)²⁸. En este momento, el mSASSS es el método de evaluación de la columna vertebral con mayor validez, ya que, entre otras ventajas, incluye la columna cervical.

El valor de los estudios de resonancia magnética (RM) y ultrasonografía en la evaluación de la actividad y el daño en pacientes con espondilitis anquilosante y otras espondiloartritis aún se encuentra en desarrollo. Sin embargo, con ambos métodos es posible observar datos que indican actividad inflamatoria. En la RM, concretamente T₂ con supresión de la grasa de la médula ósea y *short tau inversion recovery* (STIR), es posible observar zonas de hiperintensidad en la médula ósea adyacente a las articulaciones y entesis que se interpreta como edema o inflamación^{2,29-42}. La aplicación intravenosa de ga-

TABLA 3. Criterios de respuesta* (ASAS)⁵¹

Mejoría de $\geq 20\%$ y mejoría absoluta de por lo menos ≥ 10 unidades (en las escalas de 0-100) en ≥ 3 de los 4 dominios siguientes:

- Evaluación global del paciente
- Dolor
- Función
- Inflamación

Ausencia de empeoramiento del dominio restante; empeoramiento se define como un cambio hacia empeoramiento de $\geq 20\%$ o empeoramiento absoluto de ≥ 10 unidades (en las escalas de 0-100)

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

dolinio permite identificar sinovitis y aumento de la cantidad de líquido sinovial en las sacroilíacas. Con ultrasonido es posible identificar inflamación de la membrana sinovial y de las entesis de forma apropiada⁴³⁻⁴⁸.

Evaluación de la eficacia terapéutica

A través de consensos internacionales liderados por el Assessment in Ankylosing Spondylitis (ASAS) International Working Group (<http://www.asas-group.org/>), se ha desarrollado una serie de mediciones encaminadas a la evaluación de la eficacia de diversos medicamentos (tabla 2)^{49,50}. Las variables, los dominios y los instrumentos utilizados con este propósito son el resultado de consensos de expertos que, además, se han dedicado a

TABLA 4. Criterios de remisión parcial* (ASAS)⁵¹

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

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

la tarea de diseñar parámetros que identifiquen al grupo de enfermos que responden a tratamientos específicos y al grupo que entra en remisión⁵¹. En ambos casos, los parámetros de evaluación son 4: evaluación global del paciente, intensidad del dolor, capacidad funcional e inflamación (tabla 3). Estos criterios son especialmente útiles en la evaluación de la eficacia terapéutica de agentes biológicos.

La medida de valoración más frecuentemente utilizada en los estudios de eficacia de los bloqueadores del TNF- α es el BASDAI y específicamente el BASDAI-50 (reducción de 50% en comparación con el valor inicial). Ocasionalmente se ha utilizado el BASDAI-70. Con menor frecuencia se ha empleado otra serie de parámetros relacionados con la actividad inflamatoria –p. ej., la proteína C reactiva (PCR) y, con menor frecuencia, la velocidad de sedimentación globular (VSG)–, la capacidad funcional –con metrología y BASFI–, la calidad de vida –SF36 y EuroQol– y el impacto socioeconómico. En algunos estudios se han empleado radiografías, RM, ultrasonografía, determinaciones de diversas moléculas y subpoblaciones celulares en la sangre periférica, el líquido sinovial y aun la membrana sinovial.

La evaluación global incluye la aplicación de criterios de respuesta o mejoría y, por otro lado, la de criterios de remisión. En el primer caso (conocido como ASAS-20), el porcentaje de mejoría de por lo menos 3 de 4 variables se ha fijado en el 20% o más, o 10 unidades en una escala de 100 sin empeoramiento del 20% o más en la cuarta variable⁵¹. Ocasionalmente se ha utilizado una versión conocida como ASAS-40 y con mayor frecuencia una versión con 6 variables⁵². Existe una cierta correlación entre la mejoría establecida con el BASDAI-50 y ASAS-40⁵³.

Los criterios de remisión se emplean cada vez con mayor frecuencia en la evaluación clínica de los pacientes con espondilitis anquilosante (tabla 4)⁵¹.

Estado actual de la terapéutica de la espondilitis anquilosante

El advenimiento de los bloqueadores del TNF- α ha marcado 2 épocas en el tratamiento de la espondilitis

anquilosante: en la primera, se encuentra una serie de medidas terapéuticas tales como medicamentos, terapia física, rehabilitación y cirugía, cuyo efecto es fundamentalmente sintomático; en la segunda, a partir de la introducción de anti-TNF- α , se cuenta con la posibilidad de modificar el curso de la enfermedad.

Recientemente el grupo ASAS y la Liga Europea Contra el Reumatismo (EULAR) han establecido una serie de recomendaciones basadas en una extensa revisión de la bibliografía y un consenso de expertos para el tratamiento de la espondilitis anquilosante que incluye técnicas tales como la educación, terapia física, ejercicios, rehabilitación y participación en grupos de pacientes en cualquier etapa de la enfermedad, así como la administración de antiinflamatorios no esteroideos, y en ciertos casos, la administración de sulfasalazina para el control de las manifestaciones periféricas y de glucocorticoides por vía oral o local tanto para el tratamiento de la afectación axial y de articulaciones y entesis periféricas⁵⁴. El tratamiento con anti-TNF- α se considera de primera elección en los casos en que ha fallado el tratamiento con los medicamentos mencionados anteriormente. El uso de analgésicos está indicado en cualquier momento y para la corrección de alteraciones estructurales se pueden indicar procedimientos quirúrgicos de diversa naturaleza.

Al respecto, es importante señalar que la revisión sistemática de las publicaciones previas a la propuesta arriba mencionada confirmó que la mayoría de las intervenciones terapéuticas no cuentan con pruebas (o nivel de evidencia) suficientes para sustentar su utilización en pacientes con espondilitis anquilosante⁵⁵.

Bloqueadores del TNF- α

En la actualidad hay 3 agentes bloqueadores del TNF- α : infliximab, etanercept y adalimumab. Mientras que ya está aprobado el uso de los 2 primeros en pacientes con espondilitis anquilosante, el último se encuentra en fase de investigación. Mientras que el infliximab y el adalimumab son anticuerpos inhibitorios del TNF- α , el etanercept es un análogo del receptor soluble de dicho factor.

El infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico que posee una región constante compuesta por inmunoglobulina (Ig) G1- κ y un sitio de unión constituido por un anticuerpo de origen murino. Se une al TNF- α soluble y al TNF- α que se encuentra unido a la membrana celular de tal forma que impide su unión a su receptor. A diferencia del infliximab, el adalimumab es un anticuerpo monoclonal recombinante IgG1 totalmente humanizado que, sin embargo, posee los mismos mecanismos de acción. El etanercept es una proteína dimerica de fusión del dominio extracelular soluble del receptor 2 (p75) del TNF- α y el dominio Fc de la IgG1 humana.

Justificación para el uso de bloqueadores del TNF- α

El TNF- α es una citocina proinflamatoria secretada por monocitos, macrófagos, linfocitos T y células citolíticas que induce la activación de linfocitos y la producción y liberación de citocinas proinflamatorias. Los resultados de varios estudios señalan la posibilidad de que el TNF- α participe de forma relevante en la patogenia de la espondilitis anquilosante. Tanto en la membrana sinovial de las articulaciones sacroilíacas^{56,57} como en la de articulaciones periféricas, así como en las entesis, se ha podido identificar ARN mensajero del TNF- α ⁵⁸. Por otro lado, el suero de pacientes con espondilitis anquilosante contiene concentraciones elevadas de TNF- α . Algunos de estos hallazgos se han observado, asimismo, en pacientes con artritis reactiva, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn y uveítis⁵⁹. Desde el punto de vista histopatológico, las células de la membrana sinovial expresan un gran número de citocinas y marcadores celulares de activación⁶⁰⁻⁶³. Después del tratamiento con bloqueadores del TNF- α se ha logrado revertir algunas de estas alteraciones.

Resultados de la aplicación de bloqueadores del TNF- α en pacientes con espondilitis anquilosante (2)

La eficacia de infliximab, etanercept y, de forma preliminar, adalimumab se ha demostrado en estudios de pacientes con espondilitis anquilosante, espondiloartritis indiferenciadas, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn y uveítis. Los estudios de eficacia en este tipo de padecimientos van desde las descripciones de casos aislados hasta los estudios doble ciego.

Espondilitis anquilosante

Estudios abiertos y no controlados a corto plazo

En el estudio inicial de Brandt et al⁶⁴, el infliximab (3 dosis de 5 mg/kg de peso en las semanas 0, 2 y 6) redujo en más de 50% el BASDAI, el grado de discapacidad y la intensidad de dolor en 9 de 10 pacientes; además, se normalizaron las concentraciones de PCR e interleucina (IL) 6, cambió el aspecto de la RM y mejoraron los 9 dominios del SF-36. En el estudio de Van den Bosch et al⁶⁵, que incluyó a 10 pacientes con espondilitis anquilosante, 9 con artritis psoriásica y 2 con espondiloartritis indiferenciada evaluado durante 84 días, se observó el cambio de la totalidad de los parámetros evaluados

a lo largo del estudio en el conjunto de los enfermos y en los grupos con afección axial o periférica.

Mientras tanto, Marzo-Ortega et al³⁹ comunicaron los resultados de la administración de 25 mg de etanercept 2 veces por semana durante 6 meses a un grupo de pacientes con espondiloartritis, incluida la espondilitis anquilosante, en los que, además de la clara mejoría desde el punto de vista clínico, se notó una reducción —en algunos casos desaparición— de las imágenes de entesopatía activa encontradas con RM en la columna vertebral, las articulaciones sacroilíacas y algunas articulaciones periféricas.

Dos estudios más que utilizaron la dosis de carga de infliximab encontraron el mismo grado de respuesta. El estudio de Stone et al⁴⁰ mostró una reducción mayor del 60% en las variables clínicas y de laboratorio relacionadas con la actividad de la enfermedad y algunas funcionales, pero no en las relacionadas con la movilidad de la columna vertebral en un grupo de 21 pacientes con espondilitis anquilosante evaluados durante 14 semanas. En el estudio de Breban et al⁶⁶, el 70% de 50 pacientes con espondilitis anquilosante alcanzó parcialmente una remisión de la actividad en la semana 16; las reducciones de ASAS-20, 50 y 70 alcanzaron los mismos porcentajes. El efecto del tratamiento en el estudio de Breban et al⁶⁶ fue del 90%, quizá debido a que entre los criterios de inclusión se consideró el aumento de la concentración de PCR. El resto de los parámetros fue similar a los estudios anteriores.

Los resultados de los estudios anteriores demostraron la eficacia a corto plazo del infliximab y etanercept en pacientes con espondilitis anquilosante y otras espondiloartritis evaluados a través de parámetros clínicos, de laboratorio y de imagen. A partir de entonces se llevaron a cabo estudios abiertos a largo plazo y estudios doble ciego a corto y medio plazo.

Estudios abiertos y no controlados a largo plazo

Entre los primeros se encuentran el estudio de Collantes-Estévez et al⁶⁷ en 40 pacientes con espondiloartritis (34 con espondilitis anquilosante), el de Maksymowych et al⁶⁸ en 21 pacientes con espondilitis anquilosante, el de Temekonidis et al⁶⁹ en 25 pacientes y el de Nikas et al⁷⁰ en 31, cuyos resultados confirmaron la eficacia del infliximab a largo plazo. Además de haberse administrado el fármaco durante un tiempo mayor, cada uno de estos estudios aportó datos adicionales, en concreto, que aun en enfermos con larga evolución es posible observar una buena respuesta al tratamiento⁶⁷, que la dosis de 3 mg/kg cada 8 semanas es eficaz⁶⁸, y que el porcentaje de enfermos en tratamiento durante más de 2 años puede llegar al 89% en la práctica clínica⁷⁰.

Estudios aleatorizados y controlados con placebo

El primer estudio aleatorizado y controlado con placebo fue el publicado por Braun et al⁷¹. La fase ciega abarcó

(2) Está revisión se centra en el análisis de la eficacia y la seguridad de los agentes bloqueadores del TNF- α en la espondilitis anquilosante.

TABLA 5. Variables de eficacia de mayor importancia en el estudio doble ciego, infliximab frente a placebo, de 12 semanas de duración⁷¹

	Infliximab (n = 34)		Placebo (n = 35)		p
	Inicial	Semana 12	Inicial	Semana 12	
Evaluación global (EVA), n (DE)					
Paciente	6,9 (1,8)	3,3 (2,6)	6,9 (1,6)	6,3 (2,1)	< 0,0001
Médico	6,5 (1,4)	3,0 (2,1)	6,2 (1,7)	5,7 (1,0)	< 0,0001
Articulaciones inflamadas, n (DE)	0,9 (4,1)	0,2 (2,8)	1,3 (5,2)	1,1 (4,1)	0,31
Entesis adoloridas, n (DE)	1,7 (3,3)	0,7 (1,6)	2,0 (3,2)	1,6 (2,6)	0,05
PCR (mg/l) (DE)	24 (4-131)	6 (5-59)	18 (1-74)	15 (1-75)	< 0,0001
VSG (mm/h) (DE)	29 (2-90)	6 (0-59)	26 (3-88)	30 (4-88)	< 0,0001
SF-36, % (DE)					
Componente físico, puntuación	46,5% (22,6)	61,5% (24,3)	47,6% (23,4)	46,0% (25,2)	< 0,0001
Componente mental, puntuación	51,5% (18,4)	65,4% (17,1)	56,8% (19,4)	63,0% (17,1)	0,063

DE: desviación estándar; EVA: escala visual análoga; PCR: proteína C reactiva; VSG: velocidad de sedimentación globular.

3 administraciones de infliximab a dosis de 5 mg/kg de peso en las semanas 0, 2 y 6. La proporción de enfermos que alcanzó una reducción del BASDAI del 50% o mayor en la semana 12 fue del 53% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 37-69) con infliximab y del 9% (IC del 95%, 3-22) con placebo. Las diferencias entre ambos grupos fueron significativas desde la segunda semana. En general, todos los parámetros de evaluación (BASDAI-70, puntuación promedio del BASDAI, BASFI, BASMI, PCR y VSG), incluidos 9 dominios del SF-36, mostraron el mismo perfil (tabla 5).

Gorman et al⁷² compararon la eficacia y seguridad de 25 mg de etanercept 2 veces por semana y placebo a lo largo de 4 meses. La eficacia del etanercept, medida a través de la proporción de enfermos que alcanzó ASAS-20, fue significativamente mayor que en el grupo placebo al final del estudio (el 80 frente al 30%; p =

0,004). La comparación en el resto de los parámetros evaluados (evaluación global de actividad, recuento articular y de entesis, movilidad axial, PCR y VSG) (tabla 6). El etanercept fue significativamente mejor que placebo en 8 de los 10 componentes del SF-36.

Estudios recientes

Estudios controlados con placebo. A partir de los estudios mencionados, el número de trabajos publicados ha crecido notablemente, en especial los que evalúan la seguridad. El estudio denominado Ankylosing Spondylitis Study for the Evaluation of Recombinant Infliximab Therapy (ASSERT)⁷³ comparó la eficacia y seguridad del infliximab (n = 201) y placebo (n = 78) durante un período de 24 semanas en centros europeos y norteamericanos. Desde la segunda semana de tratamiento se ob-

TABLA 6. Variables de eficacia de mayor importancia en el estudio doble ciego de etanercept frente a placebo de 16 semanas de duración⁷²

	Etanercept (n = 20)		Placebo (n = 20)		p
	Inicial	Semana 16	Inicial	Semana 16	
Rigidez matutina, min (DE)	90,6 (50,6)	25,0 (78,9)	60,0 (70,7)	60,0 (65,0)	< 0,001
Dolor axial nocturno, puntuación (DE)	65,0 (23,9)	15,0 (24,3)	46,5 (25,3)	38,0 (27,8)	< 0,001
Articulaciones inflamadas, n (DE)	3,7 (8,1)	1,6 (3,8)	3,2 (5,3)	3,7 (7,6)	0,17
Actividad de la enfermedad (paciente) (EVA) (DE)	3,0 (0,7)	2,0 (0,6)	3,0 (0,7)	3,0 (0,9)	< 0,001
BASFI, puntuación (DE)	4,5 (2,1)	2,2 (2,1)	3,2 (2,5)	3,1 (3,0)	< 0,001
Actividad de la enfermedad (investigador) (EVA) (DE)	54,5 (19,6)	23,0 (10,6)	48,0 (16,4)	55,5 (22,7)	< 0,001
Entesis adoloridas, n (DE)	4,5 (8,4)	0,0 (3,0)	3,0 (7,9)	1,5 (8,0)	0,001
Articulaciones adoloridas, n (DE)	3,5 (10,5)	1,0 (2,5)	2,5 (11,8)	2,5 (23,1)	0,07
PCR (mg/dl) (DE)	2,0 (1,8)	0,7 (1,1)	1,5 (1,2)	2,0 (2,8)	0,003
VSG (mm/h) (DE)	34,5 (23,1)	8,5 (12,8)	20,0 (16,3)	16,5 (18,7)	< 0,001

DE: desviación estándar; BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Functional Index; EVA: escala visual análoga; PCR: proteína C reactiva; VSG: velocidad de sedimentación globular.

TABLA 7. Cambios en el valor promedio (DE) de las variables secundarias de mayor relevancia observados entre la evaluación inicial y la semana 24⁷³

	Placebo (n = 78)	Infliximab (n = 201)	p
BASDAI	-0,4 (-1,4; 0,7)	-2,9 (-4,9; -0,9)	< 0,001
BASFI	0,0 (-1,0; 1,0)	-1,7 (-3,6; -0,6)	< 0,001
BASMI	0,0 (-1,0; 0,0)	-1,0 (-1,0; 0,0)	0,019
Schober modificado, cm	0,4 (-0,2; 1,0)	0,5 (-0,3; 1,0)	0,749
Expansión del tórax, cm	0,0 (-25,0; 42,9)	16,7 (-16,7; 66,7)	0,037
Entesis adoloridas, n	-3,0 (-8,0; 0,0)	-3,0 (-9,0; 0,0)	0,800
Dolor nocturno (EVA)	-0,3 (-1,7; 0,9)	-2,9 (-5,6; -0,8)	< 0,001
Articulaciones inflamadas, n	0,0 (0,0; 1,0)	-3,0 (-9,0; 0,0)	0,019
Evaluación global (paciente) (EVA)	6,1 (-16,4; 30,0)	49,2 (11,4; 77,3)	< 0,001
PCR (mg/dl)	0,0 (-31,7; 25,0)	-68,5 (-85,2; -16,7)	< 0,001
SF-36			
Componente físico	0,8 (-1,9; 6,0)	10,2 (3,9; 17,1)	< 0,001
Componente mental	2,0 (-2,6; 7,5)	2,7 (-2,9; 8,8)	0,547

DE: desviación estándar; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Functional Index; BASMI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Metrology Index; EVA: escala visual analógica; PCR: proteína C reactiva.

servó una mayor proporción de pacientes en el grupo con infliximab que alcanzó ASAS-20 (el 61,2 frente al 19,2% en el grupo placebo; $p < 0,0001$) y ASAS-40 (el 47,0 frente al 12% en el grupo placebo; $p < 0,0001$), así como un 20% de mejoría en 5 de las 6 variables de ASAS (un 49,0 frente al 8,0% en el grupo placebo; $p < 0,001$). Con respecto al porcentaje de enfermos que alcanzaron la remisión en la semana 24, fue del 22,4% ($n = 45$) en el grupo con infliximab y del 1,3% ($n = 1$) en el grupo placebo ($p < 0,001$). La proporción que alcanzó BASDAI-50 fue del 51,0% en el grupo con infliximab y del 10,7% con placebo ($p < 0,001$). En la mayoría de

las variables secundarias también se observaron las mismas tendencias (tabla 7).

Dos estudios que compararon la eficacia del etanercept frente al placebo confirmaron la superioridad del primero. En el primero de ellos⁷⁴, 138 pacientes recibieron etanercept y 139 placebo durante 24 semanas. Mientras que el 59 y el 57% de los pacientes con etanercept alcanzaron ASAS-20 en las semanas 12 y 24, respectivamente, las proporciones en el grupo con placebo fueron del 28 y el 22% ($p < 0,0001$ en las 2 comparaciones) (tabla 8). Con etanercept, alrededor del 40 y el 25% alcanzaron ASAS-50 y ASAS-70, respectivamente.

TABLA 8. Cambios promedio (DE) de las variables de mayor relevancia observados entre la evaluación inicial y la semana 24⁷⁴

	Etanercept (n = 138)		Placebo (n = 139)		p
	Inicial	Semana 24	Inicial	Semana 24	
Evaluación global (paciente) (EVA)	62,9 (1,5)	36,0 (2,4)	62,9 (1,6)	56,3 (2,3)	< 0,0001
Dolor en la columna (puntuación)	61,1 (1,8)	37,1 (2,4)	63,5 (1,7)	57,8 (2,3)	< 0,0001
BASFI	51,7 (1,8)	36,0 (2,2)	56,3 (1,7)	54,7 (2,2)	< 0,0001
Inflamación (EVA)	61,4 (1,9)	33,4 (2,3)	64,3 (1,8)	56,6 (2,1)	< 0,0001
BASDAI	58,1 (1,5)	34,5 (2,1)	59,6 (1,4)	55,1 (2,0)	< 0,0001
PCR (mg/dl)	1,9 (0,2)	0,6 (0,1)	2,0 (0,2)	1,9 (0,2)	< 0,0001
VSG (mm/h)	25,9 (1,8)	11,2 (1,0)	25,4 (1,9)	25,9 (1,9)	< 0,0001
Schober modificado (cm)	3,06 (0,15)	3,34 (0,15)	2,97 (0,139)	2,88 (0,13)	< 0,0014
Expansión del tórax (cm)	3,26 (0,19)	3,85 (0,20)	3,21 (0,15)	3,01 (0,16)	< 0,0001

DE: desviación estándar; EVA: escala visual analógica; BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Functional Index; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; PCR: proteína C reactiva; VSG: velocidad de sedimentación globular.

TABLA 9. Cambios en las variables de mayor importancia en las extensiones de las semanas 54, 102 y 156 del estudio doble ciego infliximab frente a placebo⁷¹

	Inicial	Semana 54	Semana 102	Semana 156	p
Evaluación global (EVA) (DE)					
Paciente	6,8 (2,0)	2,9 (1,9)	2,7 (2,1)	2,8 (2,2)	< 0,0001
Médico	6,3 (1,7)	2,2 (1,4)	1,9 (1,4)	1,8 (1,5)	< 0,0001
Articulaciones inflamadas, n (DE)	14 (30,4)	1 (2,2)	5 (10,9)	8 (17,4)	0,15
Entesis adoloridas, n (DE)	21 (45,7)	6 (13,0)	6 (13,0)	8 (17,4)	0,001
Dolor (EVA) (DE)	7,2 (1,8)	2,9 (1,9)	3,0 (2,4)	3,0 (2,4)	< 0,0001
BASDAI (DE)	6,4 (1,3)	2,4 (1,6)	2,6 (2,0)	2,7 (2,0)	< 0,0001
BASFI (DE)	5,2 (1,9)	3,1 (2,2)	3,1 (2,3)	3,1 (2,5)	< 0,0001
BASMI (DE)	3,7 (2,0)	2,4 (1,9)	2,7 (2,1)	2,8 (2,2)	0,001
PCR (mg/l) (DE)	21,5 (0,9-74,0)	3,8 (0-17,8)	3,0 (0-12,2)	1,5 (0-41,2)	< 0,0001
VSG (mm/h) (DE)	25 (3-88)	7 (1-50)	6 (2-35)	9 (2-64)	< 0,0001
SF-36, % (DE)					
Componente físico (puntuación)	29,6 (7,4)	40,2 (10,8)	40,5 (11,4)	41,6 (11,7)	< 0,0001
Componente mental (puntuación)	242,5 (11,9)	51,5 (8,6)	51,4 (8,9)	48,8 (10,4)	0,002

DE: desviación estándar; EVA: escala visual analógica; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Functional Index; BASMI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Metrology Index; PCR: proteína C reactiva; VSG: velocidad de sedimentación globular.

El segundo estudio⁷⁵ incluyó a 84 pacientes (45 recibieron etanercept y 39 placebo) tratados durante 12 semanas, al cabo de las cuales el 60% en el grupo con etanercept y el 23% del grupo con placebo alcanzaron ASAS-20 ($p < 0,0001$; IC del 95%, 17,4-56,4%). Con respecto a ASAS-50 y ASAS-70, las diferencias entre ambos grupos fueron significativas durante de toda la evaluación. El resto de las evaluaciones, que incluyeron BASDAI y pruebas de laboratorio, favoreció significativamente el uso de etanercept.

Estudios con seguimiento a largo plazo

En esta categoría se encuentran las fases de extensión y seguimiento de los estudios doble ciego de Braun et al⁷⁶⁻⁷⁸ y Davis et al^{79,80}.

Con respecto al estudio de Braun et al⁷¹, la última comunicación se refiere a 49 pacientes (de 70 incluidos en la fase doble ciego) que completaron 3 años de seguimiento, y que en general resultó similar a la evaluación hecha al completar el segundo año de tratamiento⁷⁶. Casi dos tercias partes (61%) de los pacientes alcanzaron BASDAI-50 y, a excepción de una reducción significativa de la PCR y VSG en comparación con el segundo año de seguimiento, el resto de los parámetros, incluida la puntuación del SF 36, se mantuvieron estables desde el primer año de seguimiento. Curiosamente, la diferencia entre las evaluaciones inicial y final en la proporción de enfermos con artritis no fue significativa en la semana 156. El 33% de los pacientes tuvo remisión parcial (cifra 4 veces mayor que al final del primer año de tratamiento) (tabla 9).

De los 277 pacientes enrolados en el estudio doble ciego etanercept frente a placebo realizado por Davis et al⁷⁴, se evaluó a 257 después de 96 semanas de tratamiento, a lo largo de las cuales la eficacia del etanercept se mantuvo en el mismo nivel⁸⁰. Las proporciones de enfermos que mejoraron de acuerdo con el ASAS en la semana 96 oscilaron entre el 74 y el 78% para ASAS-20, el 54 y el 61% para ASAS-50 y el 38 y el 46% para ASAS-70. La mejoría de cada uno de los componentes de ASAS fue igualmente significativa al final de las 96 semanas.

Duración del efecto después de la interrupción de anti-TNF- α y retratamiento

Después de los estudios iniciales con 3 infusiones de infliximab (semanas 0, 2 y 6 semanas) se observó un aumento progresivo del número de pacientes que recaían. De hecho, la administración de infliximab cada 6 semanas se basó en esta observación. Además de descripciones anecdóticas, no se dispone de muchas bases científicas para establecer una conclusión al respecto. Sin embargo, Brandt et al⁸¹ revisaron el estado clínico de los enfermos con espondilitis anquilosante que habían recibido tratamiento con etanercept durante 6 semanas⁸², después de las cuales no volvieron a recibirlo sino hasta después de un promedio (\pm desviación estándar) de $26,8 \pm 6,6$ semanas. En el lapso que pasaron sin etanercept, un poco más de dos tercios del grupo en la semana 12 y el 100% en la semana 24 tuvieron un nuevo episodio de actividad de la enfermedad (BASDAI y

evaluación médica global, $\text{TNF-}\alpha \geq 4$). El retratamiento con etanercept a lo largo de 54 semanas mostró que el 57,7% (IC del 95%, 39-74%) de los pacientes mejoró un 50% en el BASDAI y, por otro lado, el 73,1% (IC del 95%, 54-56%) alcanzó ASAS-20 y el 62,5% (IC del 95%, 42-78%) ASAS 40. El 31% experimentó un remisión parcial. En general, la respuesta al etanercept fue similar a la descrita en los estudios mencionados con anterioridad.

El porcentaje de recaída (definida de la misma forma que en el estudio anterior) en un grupo de 42 pacientes a lo largo de 52 semanas, después de haber recibido tratamiento durante 3 años con infliximab, fue del 97,6%⁸³. El tiempo promedio para esta recaída fue de $17,5 \pm 7,9$ semanas (extremos: 7-45). Diez pacientes recayeron en las primeras 12 semanas; en total, 38 recayeron antes de 36 semanas. Los pacientes que se encontraban en remisión parcial al final del tercer año recayeron en la semana 21,3 (IC del 95%, 15,5-27,2 semanas), mientras que el grupo que no alcanzó remisión recayó a las 15,4 semanas (IC del 95%, 12,7 a 18,1 semanas). El riesgo de recaída fue mayor en pacientes con puntuaciones superiores en el BASDAI, mayor concentración de PCR, mayor edad y mayor duración de la enfermedad. El retratamiento fue eficaz en la mayoría de los pacientes, ya que la puntuación promedio del BASDAI descendió de $6,1 \pm 1,4$ a $2,9 \pm 2,1$ ($p < 0,001$) en la semana 12.

Nuevas observaciones indican que en los pacientes que no responden al tratamiento con dosis de 5 mg/kg cada 8 semanas el cambio a un esquema cada 6 semanas mejora el estado clínico⁸⁴.

Independientemente de los criterios para retratar a un enfermo con espondilitis anquilosante, los datos de los estudios indican que la mayoría de los pacientes recaen a lo largo del año siguiente a la interrupción del tratamiento y, por otro lado, que prácticamente todos los enfermos responden al retratamiento. Esta última observación descarta cualquier posibilidad de pérdida de la eficacia de volver a tratar con anti-TNF- α , especialmente infliximab, como consecuencia de la formación de anticuerpos antiinfliximab.

Efecto en pacientes con espondilitis anquilosante juvenil

La eficacia del infliximab y etanercept se ha demostrado de forma anecdótica⁸⁵ y en 2 estudios abiertos que incluían a 8 pacientes con espondiloartritis indiferenciada o entesitis relacionada con artritis⁸⁶ y 10 pacientes⁸⁷ con formas indiferenciadas y espondilitis anquilosante. Los 3 estudios describen una mejoría espectacular desde las primeras 2 semanas de tratamiento, consistente en una reducción significativa del dolor y del recuento articular y de entesis periféricas.

Efecto en pacientes con uveítis

A pesar de que en general se considera que la uveítis que aparece en pacientes con espondilitis anquilosante responde satisfactoriamente al tratamiento con antiinflamatorios —no esteroideos y esteroideos— y otras sustancias, locales o sistémicas, existen datos que indican que la administración de infliximab o etanercept proporciona un beneficio adicional. Además de comunicaciones anecdóticas, recientemente se ha demostrado una reducción del número de episodios de uveítis en pacientes tratados con infliximab a largo plazo en comparación con aquellos que no lo recibieron^{88,89}.

Combinación con sulfasalazina o metotrexato

Hasta ahora no existe ninguna prueba de que la administración concomitante de anti-TNF- α y sulfasalazina o metotrexato sea de utilidad, ni desde el punto de vista de la eficacia ni de seguridad. Marzo-Ortega et al³¹ investigaron la eficacia de las combinaciones metotrexato-placebo y metotrexato-infliximab a dosis de 5 mg/kg durante 30 semanas y encontraron que, como era de esperar, el grupo metotrexato-infliximab tuvo un mayor grado de respuesta clínica y de imagen. Después de la última infusión, sin embargo, ambos grupos recayeron a partir de la octava semana, lo que anula la posibilidad de que el metotrexato pudiera prolongar el efecto benéfico de infliximab. Con respecto a la seguridad, Rejón et al⁹⁰ no encontraron anticuerpos antinucleares en el suero de un grupo pequeño de enfermos tratados con infliximab y metotrexato durante 34 semanas.

Estudios de imagen

Varios estudios han establecido una correlación significativa entre los hallazgos clínicos y el aspecto de los sitios afectados a través de RM y, con mucha menor frecuencia, ultrasonografía.

Con respecto a los estudios de RM, la mejoría clínica se asocia a una notable disminución, que en muchos casos llega a la desaparición, de imágenes de mayor densidad en el hueso localizadas frecuentemente en las zonas adyacentes a las inserciones de tendones y ligamentos, que se han interpretado como prueba de un proceso inflamatorio activo (figs. 1 y 2)^{2,29-42}. Lo mismo ocurre con el mismo tipo de imágenes localizadas en el espacio articular o la membrana sinovial. Estas lesiones se encuentran localizadas en cualquiera de los 3 segmentos de la columna vertebral, en las articulaciones sacroilíacas y en algunas articulaciones de las extremidades inferiores. Por otro lado, se ha descrito una serie de hallazgos que se consideran reflejo de alteraciones estructurales, no inflamatorias, en los mismos sitios, por ejemplo, erosiones y

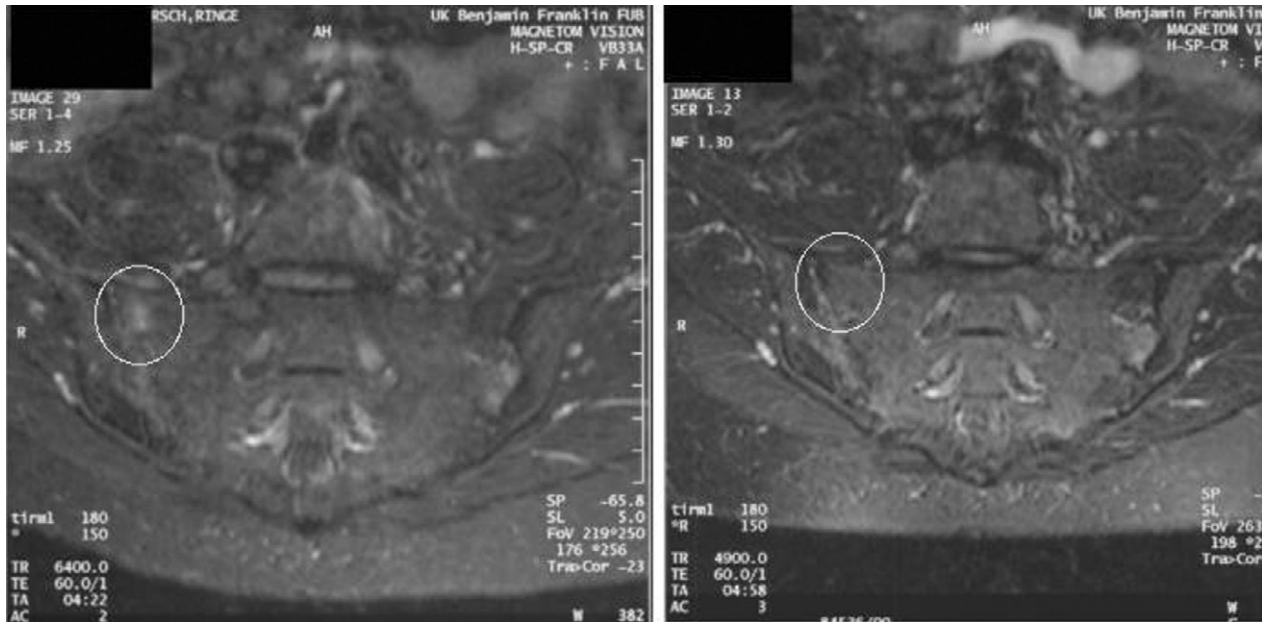


Figura 1. Cambios en el aspecto de las articulaciones sacroilíacas después de 12 semanas de tratamiento con infliximab en un paciente con espondilitis anquilosante. Las lesiones inflamatorias se observan en la imagen basal del sacro en la articulación sacroilíaca derecha (resonancia magnética, short tau inversion recovery [STIR]).

destrucción, así como disminución del espacio articular y proliferación ósea.

Existen por lo menos 2 métodos de evaluación de las imágenes obtenidas por RM que al final producen puntuaciones basadas en los hallazgos^{30,36,38}. La administración de infliximab y etanercept reduce significativamente las puntuaciones dependientes del fenómeno inflamatorio desde las primeras semanas de tratamiento^{29,32,34,36}. Las observaciones llevadas a cabo hasta ahora indican la

posibilidad de que el curso de la enfermedad se modifique de forma paralela con el grado de mejoría en las imágenes que reflejan actividad inflamatoria, pero esto es algo que aún está por determinar.

Potencialmente, la ultrasonografía puede convertirse en un método de evaluación apropiado, ya que permite la visualización de las entesis de forma adecuada^{43-46,48} y, por otro lado, puede revelar cambios en la intensidad de la inflamación en esos sitios⁴⁷.

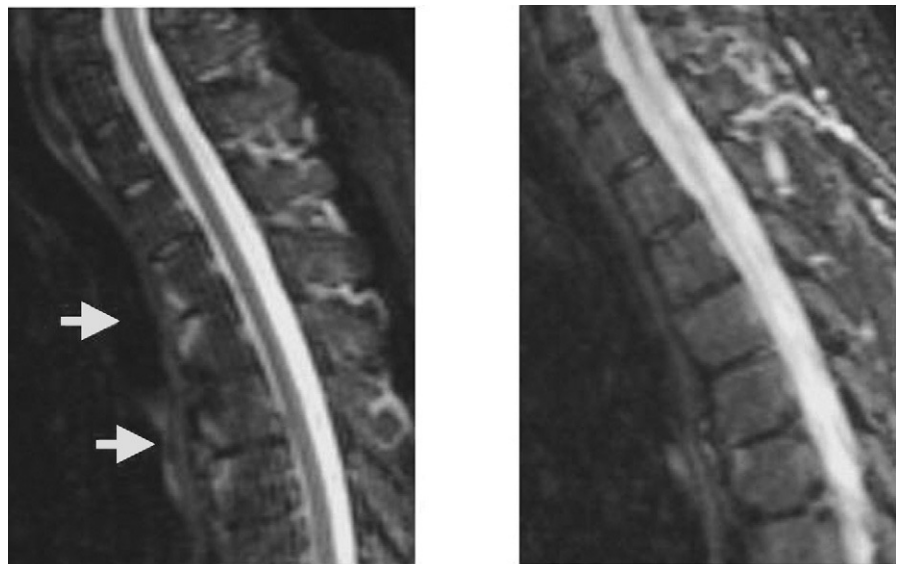


Figura 2. Cambios en el aspecto de los cuerpos vertebrales torácicos ($T_{3/4}$ y $T_{5/6}$) después de 24 semanas de tratamiento con etanercept en un paciente con espondilitis anquilosante.

Modificaciones en el perfil de citocinas en la sangre periférica, en el líquido sinovial y en tejidos

La eficacia alcanzada desde el punto de vista clínico se ha relacionado con cambios en la concentración de citocinas en la sangre periférica y el líquido sinovial, además de con modificaciones en el aspecto histopatológico de la membrana sinovial y entesis.

La administración de infliximab induce un notable efecto en la capa de revestimiento de la membrana sinovial, en los vasos sanguíneos y en la capa de células subepiteliales⁹¹. Brevemente, se observa una reducción significativa del grosor de la capa de revestimiento de la membrana sinovial, especialmente sinoviocitos CD55⁺, y en la capa subyacente, una reducción de la cantidad de vasos sanguíneos y de la molécula 1 de adhesión intracelular (ICAM-1). Aunque la infiltración de polimorfonucleares y macrófagos no cambia, la concentración de células CD4⁺ disminuye significativamente y, por el contrario, la concentración de linfocitos CD20⁺ y células plasmáticas aumenta significativamente. Este tipo de cambios se ha encontrado en pacientes con espondilitis anquilosante, espondiloartritis indiferenciadas y artritis psoriásica.

Según la interpretación de Baeten et al⁹¹ de estos resultados, el infliximab no sólo influye en la regulación de la activación de las respuestas inmunitarias, sino que induce una marcada tendencia a la normalización del aspecto y, por lo tanto, la arquitectura de la membrana sinovial. El infliximab es también capaz de regular la actividad de las metaloproteinasas en la membrana sinovial, lo que hipotéticamente podría explicar la posibilidad de que modifique la estructura del hueso y el cartílago⁹².

El mismo grupo de investigadores ha demostrado recientemente que la administración de infliximab o etanercept interfiere con la respuesta inmunitaria innata, lo que probablemente llevaría a una importante reducción de la respuesta inflamatoria sistémica y local, además de una reducción de la respuesta del huésped a agentes infecciosos. En su estudio, De Rycke et al⁹³ encontraron que, en pacientes con espondiloartritis, la expresión del receptor TLR-4 (*toll-like receptor*) en células mononucleares de la sangre periférica, pero no la de TLR-2, era significativamente mayor que en los controles sanos. La expresión de ambos, TLR-4 y TLR-2, en la membrana sinovial fue significativamente mayor en espondiloartritis que en artritis reumatoide, osteoartritis y controles sanos. La expresión de TLR-2 y TLR-4 en la espondiloartritis se encontró estrechamente relacionada con macrófagos CD163⁺.

La administración de infliximab reduce gradualmente la expresión de TLR-2 y TLR-4 en monocitos de sangre periférica. Desde el punto de vista funcional, interfiere con la producción de TNF- α después de la estimulación con lipopolisacárido. El infliximab y el etanercept

son capaces de reducir la expresión de TLR-2 y TLR-4 en la membrana sinovial. La interpretación de estos hallazgos es que con ambos los anti-TNF- α interfieren con la respuesta inmunitaria innata reduciendo la inflamación y, por otro lado, favoreciendo la posibilidad de infecciones.

El efecto de infliximab también se ha explicado a través de la modulación del sistema de metaloproteinasas de la matriz cartilaginosa (MMP) y sus inhibidores tisulares (TIMP)⁹². Al parecer el grado de infiltración celular, vascularidad y degradación cartilaginosa se relaciona con las MMP y los TIMP en la membrana sinovial de pacientes con espondiloartritis. Al igual que en la artritis reumatoide, la producción de la MMP-3 en el suero refleja la presencia de sinovitis periférica. El TNF- α modula el sistema MMP/TIMP a través del control de las MMP y los TIMP en la membrana sinovial y la reducción de la MMP-3 en el suero.

Los estudios en el suero de pacientes sometidos a anti-TNF- α han mostrado una reducción rápida y significativa de la concentración de IL-6⁶⁴. Asimismo, se ha descrito un aumento del factor transformador del crecimiento tipo beta (TGF- β) y disminución de IL-10 en enfermos que al final del estudio se consideró que habían respondido al infliximab⁹⁴. Las conclusiones de este estudio, sin embargo, son similares a las de Keller et al⁹⁵: la determinación de citocinas en la sangre periférica de pacientes con espondilitis anquilosante aporta muy poca información con respecto a los mecanismos que participan en la enfermedad y, por otro lado, en relación con la posible explicación del mecanismo de acción de los agentes anti-TNF- α y su valor como medida de eficacia.

Utilizando otro tipo de técnicas se ha establecido que los pacientes con espondiloartritis tienen una supresión de la respuesta de los linfocitos T *helper* (Th) 1⁹⁶⁻⁹⁹ que es susceptible al tratamiento anti-TNF- α . Específicamente, la administración de anti-TNF- α produce un aumento rápido del interferón gamma (IFN- γ) e IL-2, y una disminución del número de células T IL-10 positivas (en los enfermos con recuentos elevados al iniciar el tratamiento), pero al mismo tiempo carece de efecto en la producción de IL-4⁹¹. En otro estudio¹⁰⁰ se encontró un aumento del porcentaje de células CD3⁺ productoras de TNF- α o IFN- γ desde la semana 2 de tratamiento. La interpretación de estos estudios es que el bloqueo del TNF- α revierte el estado de anergia en que se encuentran las células Th1 de los pacientes con espondiloartritis en las primeras semanas de tratamiento.

El efecto a largo plazo, sin embargo, parece ser diferente. Después de las semanas 6 a 12, la producción de TNF- α vuelve a disminuir^{101,102}. Aún más, la respuesta inmunitaria contra el dominio G₁ de la molécula de agregano –cuyo papel en la patogenia de las espondiloartritis es el de un autoantígeno¹⁰³⁻¹⁰⁵– se encuentra suprimida¹⁰¹. La administración de infliximab indujo una

disminución significativa, en comparación con las cifras basales, del número de células T positivas (IFN- γ y TNF- α), CD4⁺ y CD8⁺ después de estimulación inespecífica y específica *in vitro* con péptidos derivados de G₁. Por el contrario, la producción de TNF- α e IL-10 por parte de células mononucleares estimuladas *in vitro* con lipopolisacárido no cambia significativamente con la administración de infliximab durante 3 meses.

En otro estudio¹⁰² la administración de etanercept durante 12 semanas indujo un aumento significativo del número de células T CD4, IFN- γ y TNF- α positivas y células T CD8, IFN- γ y TNF- α positivas después de haber sido estimuladas de forma inespecífica. Además, se observó un aumento significativo del número de células T CD8 e IFN- γ positivas después de la estimulación *in vitro* con péptidos derivados de G₁. La neutralización del TNF- α periférico no sólo no suprime la capacidad que tienen las células T para producir TNF- α , sino que, al contrario, parece estimularla a través de mecanismos de contrarregulación.

La explicación de estos resultados podría estribar en el modo de acción de cada uno de los anti-TNF- α estudiados: mientras que el infliximab neutraliza el TNF- α soluble y se combina con el TNF- α unido a la membrana celular, con la consecuente depleción de células TNF- α positivas, el etanercept neutraliza el TNF- α soluble sin afectar la capacidad de las células para producir TNF- α e IFN- γ ante ciertos estímulos.

En conclusión, existen pruebas de que la administración de agentes anti-TNF- α a pacientes con espondilitis anquilosante y otras espondiloartritis es capaz de modificar significativamente el aspecto de la membrana sinovial y el perfil celular en la sangre periférica y el líquido sinovial. Asimismo, el infliximab y el etanercept son capaces de modificar la respuesta celular ante diversos estímulos y restaurar, en las primeras semanas, la respuesta Th1.

Hasta ahora todo parece indicar que los anticuerpos contra infliximab o etanercept que aparecen en alrededor de dos terceras partes de los enfermos con espondiloartritis tratados con estos agentes biológicos no tienen ningún papel en su efecto clínico. Por lo tanto, no existe ninguna justificación para usar metotrexato o algún otro inmunodepresor de forma concomitante para impedir la neutralización del infliximab o el etanercept por dichas sustancias.

Predictores de respuesta

Existe un gran interés por la identificación de parámetros que pudiesen estimar la respuesta a agentes anti-TNF- α . Hasta ahora todo indica que el grado de actividad de la enfermedad es una de las variables de mayor importancia¹⁰⁶. Braun et al⁷¹ comunicaron que los pacientes con espondilitis anquilosante, títulos de PCR

menores de 10 mg/l y HLA-B27 negativo tienen menor posibilidad de responder al infliximab que los enfermos que se encuentran en las situaciones alternas: 29 (74%) de 39 pacientes con una mejoría en el BASDAI mayor del 50% tenían aumento de la concentración de PCR, frente a 5 (33%) de 15 con PCR baja; por otro lado, ninguno de los 5 pacientes HLA-B27 negativo, pero sí 33 (69%) de los que sí tenían dicho marcador, alcanzó el BASDAI-50. Combinando datos de 2 estudios^{71,82}, Rudwaleit et al⁵³ encontraron 4 variables predictoras de una respuesta positiva a anti-TNF- α : duración de la enfermedad, PCR, BASDAI y BASFI. En dicho modelo, la duración de la enfermedad influyó en el BASDAI y la PCR. Las posibilidades de alcanzar una reducción del 50% en la puntuación del BASDAI disminuyó con cada año de enfermedad: mientras que el 73% de los pacientes con menos de años de evolución alcanzó el BASDAI-50, sólo el 31% de aquéllos con más de 20 años de evolución lo consiguió. El valor basal de PCR se relacionó con la respuesta al anti-TNF- α , especialmente si la duración de la enfermedad era corta. La puntuación del BASDAI fue un buen predictor después de ajustar la duración de la enfermedad y la capacidad funcional.

Stone et al⁹⁴ encontraron valores basales de PCR y TNF- α mayores en el grupo de los que respondieron al tratamiento con infliximab durante 52 semanas (PCR: 307 ± 359 frente a $62,5 \pm 49,9$ mg/l [$p = 0,01$]; TNF- α : $4.797,8 \pm 2.793$ frente a 2.607 ± 546 pg/l [$p = 0,0006$]).

Recientemente Davis et al¹⁰⁷ han identificado la PCR, la puntuación por dolor lumbar y la capacidad funcional (BASFI) como predictores de la respuesta ASAS-20, pero la sensibilidad del modelo fue muy baja y su aplicación en la práctica hizo que no fuera recomendable.

Desde el punto de vista radiográfico, se ha demostrado que los enfermos con mayores alteraciones estructurales tienen menos posibilidades de responder al tratamiento con anti-TNF- α que los pacientes con menor lesión de acuerdo con la evaluación con el mSASSS¹⁰⁸.

Seguridad y tolerabilidad

La evaluación de la seguridad y tolerabilidad ha sido de gran importancia en cada uno de los estudios publicados hasta ahora. Después de los primeros años de existencia del tratamiento anti-TNF- α , se vigiló estrechamente la aparición de eventos adversos potencialmente graves, en concreto: *a*) infecciones, sobre todo infecciones graves como la tuberculosis; *b*) neoplasias, especialmente linfoma; *c*) anemia y pancitopenia; *d*) neuropatía y otro tipo de enfermedades desmielinizantes; *e*) insuficiencia cardíaca congestiva; *f*) elevación de enzimas hepáticas; *g*) aparición de autoanticuerpos y autoinmunidad, y *h*) reacciones a la infusión o en el sitio de la aplicación. La experiencia obtenida durante el desarro-

llo de ensayos clínicos y el uso de anti-TNF- α en la práctica clínica, junto con la adopción de medidas preventivas, ha redundado en una mayor comprensión y en una reducción significativa de su frecuencia y gravedad. La frecuencia de infecciones graves, en especial la tuberculosis, ha disminuido notablemente con el tamizado que incluye la aplicación de la prueba de la tuberculina, el estudio radiográfico del tórax y, en ciertos casos, la administración profiláctica de fármacos antituberculosos. Está claro que no existe un sistema de evaluación y prevención perfecto, pero las medidas tomadas hasta ahora han dado buen resultado. Con respecto a la aparición de neoplasias, existe un discreto aumento de linfomas en la población con artritis reumatoide que recibe anti-TNF- α , pero no de otro tipo de neoplasias. Las reacciones locales y generalizadas pueden prevenirse con la aplicación de antihistamínicos. El resto de los eventos adversos señalados anteriormente se presenta en una proporción muy baja de enfermos y su gravedad es menor.

Tanto en los estudios abiertos como en los de doble ciego y sus extensiones, la frecuencia de eventos adversos graves, y aun de aquellos que hubiesen motivado la interrupción del tratamiento, ha sido baja. La frecuencia de tuberculosis en cualquiera de sus formas clínicas ha sido baja, y la aparición de neoplasias prácticamente nula. Estas observaciones son aplicables a todas las poblaciones descritas hasta ahora, incluida la española.

Curiosamente, en los pacientes con espondilitis anquilosante y otras espondiloartritis la frecuencia de cada uno de los eventos adversos mencionados es mucho menor que en pacientes con artritis reumatoide. El seguimiento de 107 pacientes en Bélgica¹⁰⁹ tratados con infliximab para un total de 191,5 pacientes por año reveló el desarrollo de infecciones graves en 8 casos (entre ella, 2 reactivaciones de tuberculosis y 3 abscesos retrofaríngeos). En ningún caso se encontraron datos de neuropatía o enfermedad autoinmunitaria.

La frecuencia de autoanticuerpos de cualquier tipo en pacientes con espondiloartritis que reciben anti-TNF- α es variable. En un estudio llevado a cabo en pacientes con artritis reumatoide y espondiloartritis¹¹⁰ se encontró una prevalencia similar de anticuerpos antinucleares en el suero después de 2 años de tratamiento con infliximab y un año con etanercept. Antes de empezar el tratamiento, la frecuencia de anticuerpos antinucleares y anti-ADN fue del 51,6% en el grupo con artritis reumatoide y del 17,1% en el grupo con espondiloartritis; al final del primer año de tratamiento con infliximab, la proporción de nuevos casos con anticuerpos antinucleares fue del 40,7 y el 61,8%, respectivamente, y con anti-ADN, del 70,62 y el 49,2%; después del primer año no hubo cambios mayores en la proporción de casos con anticuerpos antinucleares y anti-ADN. Con etanercept, la proporción de casos con anticuerpos antinucleares o anti-ADN llegó apenas al 10% en el grupo con espondiloartritis.

El isotipo más frecuentemente encontrado fue IgM y ninguno de los pacientes desarrolló signos o síntomas de lupus eritematoso generalizado o alguna otra enfermedad del tejido conjuntivo.

Candidatos al tratamiento con anti-TNF- α

A pesar de que la eficacia y seguridad de los agentes anti-TNF- α los convierten en la mejor opción para el tratamiento de la espondilitis anquilosante, no es de ninguna forma recomendable su uso en pacientes sin una serie de justificaciones y con riesgo de desarrollo de eventos adversos graves. Por otro lado, el coste de este tipo de sustancias debe tenerse muy en cuenta durante su prescripción; aunque existen pruebas de que la administración de agentes anti-TNF- α reduce parte de las repercusiones económicas de la enfermedad, estos hechos pueden no ser aplicables a todas las poblaciones^{111,112}

Ante tal situación, es aconsejable seguir las recomendaciones y guías para el uso de anti-TNF- α con el propósito beneficiar de la mejor manera posible a los enfermos con espondilitis anquilosante y, en su caso, otras espondiloartritis. Al respecto, vale la pena señalar el documento del ASAS para el inicio de anti-TNF- α editado por primera vez en 2003¹¹³ y actualizado en 2005 (tabla 10)¹¹⁴ así como el publicado recientemente por la Sociedad Española de Reumatología¹¹⁵

Se estima que la proporción de enfermos con espondilitis anquilosante grave que podría recibir tratamiento con anti-TNF- α es de alrededor del 30%^{113,114}. Sin embargo, Temel et al¹¹⁵ y Barkham et al¹¹⁶ han comunicado una cifra que alcanza dos terceras partes de los pacientes. A esta cifra habrá que restar el número de enfermos en quienes este tratamiento estuviere contraindicado y, principalmente, el número de sujetos que no pueden acceder a los anti-TNF- α por cuestiones de tipo económico.

Lugar de los agentes biológicos anti-TNF- α en el tratamiento de la espondilitis anquilosante

Antes de la aparición del anti-TNF- α , la eficacia de las diversas formas de tratamiento de la espondilitis anquilosante no era del todo significativa. La impresión general es que el uso de antiinflamatorios y glucocorticoides mejoraba algunos de los síntomas de la enfermedad, que la sulfasalazina parecía útil en el control de la artritis periférica y que el empleo de algunas sustancias (p. ej., pamidronato y talidomida) parecía prometedor. El análisis cuidadoso de las diversas formas de tratamiento llevado a cabo por Zochling et al⁵⁵ confirmó las observaciones previas (tabla 11). Sobre la base de dicha revisión y de un consenso internacional de expertos en el área, Zochling et al⁵⁴ publicaron una serie de recomen-

TABLA 10. Consenso del ASAS para el inicio de anti-TNF- α en pacientes con espondilitis anquilosante^{113,114}

Selección del paciente	
Diagnóstico	Espondilitis anquilosante definida, criterios modificados de Nueva York
Enfermedad activa	Enfermedad activa por ≥ 4 semanas BASDAI ≥ 4 (0–10) y una opinión por parte del experto ^a que debe iniciarse un anti-TNF- α ^b
Falta terapéutica	Tratamiento apropiado con, al menos, 2 AINE. La definición de tratamiento apropiado es: Tratamiento con AINE a las dosis máximas recomendadas o toleradas por ≥ 3 meses a menos que estén contraindicados Tratamiento por < 3 meses si éste fue suspendido por intolerancia, toxicidad o contraindicación Los pacientes con artritis periférica persistente deben haber respondido de manera insuficiente a, por lo menos, una inyección local de corticoide, si hubiese sido prudente Los pacientes con artritis periférica persistente deben haber tenido un esquema terapéutico con sulfasalazina ^c Los pacientes con entesitis sintomática deben haber fallado a un tratamiento local apropiado
Contraindicaciones	Mujeres que estén embarazadas o amamantando; se debe practicar un método anticonceptivo seguro Infección activa Pacientes con alto riesgo de infección, incluyendo: Úlceras crónicas en las piernas Tuberculosis en el pasado (nota: por favor, siga las recomendaciones para la prevención o el tratamiento de la tuberculosis) Artritis séptica en una nueva articulación en los 12 meses previos Infección de una articulación artificial (protésica) en los 12 meses previos o indefinidamente si la prótesis permanece en su sitio Infecciones pulmonares recurrentes o persistentes Catéter urinario Historia de lupus o esclerosis múltiple Estado premaligno o maligno, excluyendo: carcinoma de células basales y neoplasias diagnosticadas y tratadas 10 años antes
Evaluación de la enfermedad	Función física (BASFI o índice de Dougados)
Conjunto de medidas de ASA para la práctica diaria	Dolor (EVA, semana previa, axial por la noche y axial en cualquier momento, debido a la enfermedad) Movilidad de la columna (expansión del tórax, Schober modificado, distancia occipucio–pared y flexión lateral) Evaluación global del paciente (EVA, semana pasada) Rigidez (duración de la rigidez matutina, columna, semana pasada) Articulaciones y entesis periféricas (número de articulaciones inflamadas [cuenta de 44 articulaciones], puntuación de entesitis [Maastricht, Berlín o San Francisco]) Reactantes de fase aguda (VSG o PCR) Fatiga (EVA)
BASDAI	Cuestionario completo
Evaluación de la respuesta	BASDAI: cambio relativo (50%) o absoluto, 2 unidades (escala 0–10) y opinión del experto: continúa (sí/no)
Momento de la evaluación	De 6 a 12 semanas

^aExperto es un médico, generalmente un reumatólogo, con conocimientos acerca del dolor inflamatorio de la columna vertebral y el uso de agentes biológicos. Los expertos deben definirse localmente.

^bLa opinión del experto comprende características clínicas, reactantes de fase aguda o estudios de imagen que demuestren deterioro rápido (rayos X) o inflamación (RM).

^cSulfasalazina: tratamiento ≥ 4 meses, 3 g/día, o dosis máxima tolerable, a menos que se encuentre contraindicada o no se tolere. Tratamiento < 4 meses, si éste se suspendió por intolerancia, toxicidad o contraindicación.

BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Functional Index; EVA: escala visual análoga (todas las EVA pueden reemplazarse por escalas numéricas); AINE: antiinflamatorios no esteroideos.

daciones avaladas por el ASAS y la EULAR que juzgan el tratamiento con anti-TNF- α como uno de los más eficaces para el control de la actividad de la espondilitis anquilosante (tabla 12).

Conclusiones

Los resultados de los estudios llevados a cabo, especialmente los estudios doble ciego controlados con placebo,

han demostrado que los agentes anti-TNF- α son eficaces en el tratamiento de la espondilitis anquilosante. El tamaño del efecto en comparación con el placebo es grande y el número de casos que son necesarios para alcanzar una reducción de ASAS de por lo menos el 20% es muy bajo. Los estudios a largo plazo han demostrado un efecto sostenido de estas sustancias y, además, un grado de seguridad aceptable, especialmente si se establece un programa de prevención y vigilancia de los posibles eventos adversos. Dado que un porcentaje considerable de los

TABLA 11. Grados de eficacia: tamaño del efecto (TE) y número de casos necesario para tratar (NNT)⁵⁵

Medicamento	Categoría del estudio	n	TE, dc, OR (IC del 95%)	TE, dp, OR (IC del 95%)	TE, f, OR (IC del 95%)	NNT, OR (IC del 95%)
AINE	lb	4	1,11 (0,96-1,26)	0,62 (0,26-0,97)	0,62 (0,47-0,76)	–
Coxib	lb	3	1,05 (0,88-1,22)	–	0,63 (0,47-0,80)	–
Sulfasalazina	la	6	NS	NS	NS	
Metotrexato	lb	2	NS	–	NS	
Leflunomida	lb	1	NS	–	NS	NS
Etanercept	lb	4	2,25 (1,92-2,59)	0,56 (0,07-1,04)	2,11 (1,81-2,41)	2,7 (2,2-3,4)
Infliximab	lb	2	0,90 (0,66-1,14)	0,66 (0,17-1,14)	0,93 (0,69-1,17)	2,3 (1,8-2,4)
Anti-TNF- α	lb	6	1,36 (1,16-1,55)	0,61 (0,27-0,95)	1,39 (1,20-1,57)	2,6 (2,2-3,0)

TE: tamaño del efecto del tratamiento comparado con el placebo; OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confianza; dc: dolor en la columna; dp: dolor periférico; f: función; NN: número necesario en tratamiento para obtener ASAS 20; NS: no significativo.

TABLA 12. Recomendaciones ASAS/EULAR para el tratamiento de la espondilitis anquilosante⁵⁴

- Ajustar el tratamiento de acuerdo con:
 - Las manifestaciones actuales de la enfermedad (axial, periférica, entésica, extrarticular)
 - El nivel de los síntomas, hallazgos clínicos e indicadores pronósticos actuales
 - Actividad de la enfermedad/inflamación
 - Dolor
 - Función, discapacidad, desventajas
 - Daño estructural, afección coxofemoral, deformidad de la columna vertebral
 - El estado general del paciente (edad, sexo, comorbilidad, tratamiento concomitante)
 - El deseo y las expectativas del paciente
- Evaluación de la enfermedad: historia del paciente (cuestionarios), parámetros clínicos, pruebas de laboratorio y estudios de imagen, de acuerdo con la presentación y el conjunto de medidas de ASAS. Individualizar la periodicidad de los estudios
- El tratamiento óptimo requiere la combinación de medidas farmacológicas y no farmacológicas
- Medidas no farmacológicas: educación y ejercicio constante. Considerar a la terapia física, individual o grupal. Las asociaciones de paciente y grupo de autoayuda pueden ser útiles
- Se recomienda AINE como tratamiento medicamentoso de primera línea en pacientes con dolor y rigidez. En paciente con riesgo de problemas gastrointestinales se pueden usar AINE en combinación con gastroprotectores o inhibidores selectivos de la COX-2
- Analgésicos –paracetamol y opiodes– para el control del dolor en pacientes con respuesta insuficiente a AINE o cuando se encuentren contraindicados o no se toleren
- Considerar las inyecciones de corticoesteroides en los sitios de inflamación osteoarticular. No hay pruebas que apoyen el uso de glucocorticoides sistémicos
- La eficacia de sulfasalazina y metotrexato como tratamiento de la afección del esqueleto axial no ha sido comprobada. Se puede considerar el uso de sulfasalacina para el tratamiento de la artritis periférica
- La terapia con anti-TNF- α debe emplearse en paciente con actividad inflamatoria alta y persistente a pesar de los tratamientos convencionales y de acuerdo con las recomendaciones de ASAS. No hay pruebas para el uso obligatorio de modificadores del curso de la enfermedad antes o durante la administración de anti-TNF- α en pacientes con afección axial
- Considerar el reemplazo total de la cadera en pacientes con dolor o discapacidad refractaria y daño estructural, independientemente de la edad, en los estudios radiográficos. La cirugía de la columna vertebral, como la osteotomía correctiva y los procedimientos de estabilización, pueden ser de valor en algunos pacientes

AINE: antiinflamatorios no esteroideos.

enfermos que han mejorado a largo plazo tiene un cierto riesgo de recaer al interrumpir el tratamiento, es importante señalar que el retratamiento con anti-TNF- α produce excelentes resultados.

El efecto de los anti-TNF- α en los sistemas biológicos y los tejidos estudiados hasta ahora indica que el mecanismo de acción de estas sustancias es bastante mayor

que el simple bloqueo del TNF- α , lo que hace pensar que las modificaciones en la patogenia de la espondilitis anquilosante podrían abarcar un número mayor de fenómenos y, por ende, llevar a un mejor control de la enfermedad.

Desde el punto de vista económico, el coste de este tratamiento implica un beneficio menor que el esperado

en la población general, lo que deberá resolverse de alguna forma para que el mayor número de pacientes pueda beneficiarse con el anti-TNF- α .

Bibliografía

- Braun J, Bollow M, Remlinger G, Eggens U, Rudwaleit M, Distler A, et al. Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis Rheum.* 1998;41:58-67.
- Brandt J, Bollow M, Haberele J, Rudwaleit M, Eggens U, Distler A, et al. Studying patients with inflammatory back pain and arthritis of the lower limbs clinically and by magnetic resonance imaging: many, but not all patients with sacroiliitis have spondyloarthropathy. *Rheumatology (Oxford).* 1999;38:831-6.
- Saroux A, Guillemin F, Fardellone P, Guggenbuhl P, Behier JM, Cantagrel A, et al. Agreement between rheumatologist visit and lay interviewer telephone survey for screening for rheumatoid arthritis and spondyloarthropathy. *Joint Bone Spine.* 2004;71:44-50.
- Gran JT, Husby G, Hordvik M. Prevalence of ankylosing spondylitis in males and females in a young middle-aged population of Tromsø, Northern Norway. *Ann Rheum Dis.* 1985;44:359-67.
- Lau CS, Burgos-Vargas R, Louthrenoo W, Mok MY, Wordsworth P, Zeng QY. Features of spondyloarthritis around the world. *Rheum Dis Clin North Am.* 1998;24:753-70.
- Ward MM. Functional disability predicts total costs in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2002;46:223-31.
- Boonen A, Van der Heijde D, Landewe R, Spoorenberg A, Schouten H, Rutten-van Molken M, et al. Work status and productivity costs due to ankylosing spondylitis: comparison of three European countries. *Ann Rheum Dis.* 2002;61:429-37.
- Boonen A, Van der Heijde D, Landewe R, Guillemin F, Spoorenberg A, Schouten H, et al. Costs of ankylosing spondylitis in three European countries: The patient's perspective. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:741-7.
- Boonen A, Chorus A, Miedema H, Van der Heijde D, Landewe R, Schouten H, et al. Withdrawal from labour force due to work disability in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2001;60:1033-9.
- Boonen A, Chorus A, Miedema H, Van der Heijde D, Van der Tempel H, Van der Linden S. Employment, work disability, and work days lost in patients with ankylosing spondylitis: a cross sectional study of dutch patients. *Ann Rheum Dis.* 2001;60:353-8.
- Severens JL, Mulder J, Laheij RJ, Verbeek AL. Precision and accuracy in measuring absence from work as a basis for calculating productivity costs in the Netherlands. *Soc Sci Med.* 2000;51:243-9.
- Zink A, Braun J, Listing J, Wollenhaupt J. Disability and handicap in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis—results from the German Rheumatological Database. *German Collaborative Arthritis Centers.* *J Rheumatol.* 2000;27:613-22.
- Roussou E, Kennedy LG, Garrett S, Calin A. Socioeconomic status in ankylosing spondylitis: relationship between occupation and disease activity. *J Rheumatol.* 1997;24:908-11.
- Guillemin F, Briancon S, Poullet J, Gaucher A. Long-term disability and prolonged sick leaves as outcome measurements in ankylosing spondylitis. Possible predictive factors. *Arthritis Rheum.* 1990;33:1001-6.
- Ramos-Remus C, Macías MA, Suárez Almazor ME. Labor status and working days lost in a consecutive sample of 103 patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 1997;40 Suppl:1392.
- 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.
- Calin A, Garrett S, Whitelock H, Kennedy LG, O'Hea J, Mallorie P, et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol.* 1994;21:2281-5.
- Dougados M, Gueguen A, Nakache JP, Nguyen M, Amor B. Evaluation of a functional index for patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 1990;17:1254-5.
- Jones SD, Steiner A, Garrett SL, Calin A. The Bath Ankylosing Spondylitis Patient Global Score (BAS-G). *Br J Rheumatol.* 1996;35: 66-71.
- The EuroQol group. EuroQol—A new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy.* 1990;16:199-208.
- Abbott CA, Helliwell PS, Chamberlain MA. Functional assessment in ankylosing spondylitis: evaluation of a new self-administered questionnaire and correlation with anthropometric variables. *Br J Rheumatol.* 1994;33:1060-6.
- Mander M, Simpson JM, McLellan A, Walker D, Goodacre JA, Dick WC. Studies with an entheses index as a method of clinical assessment in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 1987;46:197-202.
- Heuft-Dorenbosch L, Spoorenberg A, Van Tubergen A, Landewe R, Van der Tempel H, Mielants H, et al. Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:127-32.
- Jones SD, Porter J, Garrett SL, Kennedy LG, Whitelock H, Calin A. A new scoring system for the Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI). *J Rheumatol.* 1995;22:1609.
- Mackay K, Mack C, Brophy S, Calin A. The Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index (BASRI): a new, validated approach to disease assessment. *Arthritis Rheum.* 1998;41:2263-70.
- Calin A, Mackay K, Santos H, Brophy S. A new dimension to outcome: application of the Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index. *J Rheumatol.* 1999;26:988-92.
- Creemers MC, Franssen MJ, Van't Hof MA, Gribnau FW, Van de Putte LB, Van Riel PL. Assessment of outcome in ankylosing spondylitis: an extended radiographic scoring system. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:127-9.
- Pacheco-Tena C, Londono JD, Cazarin-Barrientos J, Martínez A, Vázquez-Mellado J, Moctezuma JF, et al. Development of a radiographic index to assess the tarsal involvement in patients with spondyloarthropathies. *Ann Rheum Dis.* 2002;61:330-4.
- Baraliakos X, Davis J, Tsuji W, Braun J. Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis before and after therapy with the tumor necrosis factor alpha receptor fusion protein etanercept. *Arthritis Rheum.* 2005;52:1216-23.
- Maksymowych WP, Inman RD, Salonen D, Dhillon SS, Krishnananthan R, Stone M, et al. Spondyloarthritis research consortium of Canada magnetic resonance imaging index for assessment of spinal inflammation in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2005;53:502-9.
- Marzo-Ortega H, McGonagle D, Jarrett S, Haugeberg G, Hensor E, O'Connor P, et al. Infliximab in combination with methotrexate in active ankylosing spondylitis. A clinical and imaging study. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:1568-75.
- 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 before and during therapy with etanercept. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:1305-10.
- 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 spondyloarthritis during treatment with etanercept. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:1305-10.
- Sieper J, Baraliakos X, Listing J, Brandt J, Haibel H, Rudwaleit M, et al. Persistent reduction of spinal inflammation as assessed by magnetic resonance imaging in patients with ankylosing spondylitis after 2 yrs of treatment with the anti-tumour necrosis factor agent infliximab. *Rheumatology (Oxford).* 2005. En prensa.
- De Keyser F, Baeten D, Van den Bosch F, Kruihof E, Verbruggen G, Mielants H, et al. Structure-modifying capacity of anti-tumour necrosis factor-alpha therapy in ankylosing spondylitis. *Drugs.* 2004;64:2793-811.
- Braun J, Baraliakos X, Golder W, Brandt J, Rudwaleit M, Listing J, et al. Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis, before and after successful therapy with infliximab: evaluation of a new scoring system. *Arthritis Rheum.* 2003;48: 1126-36.
- Muche B, Bollow M, Francois RJ, Sieper J, Hamm B, Braun J. Anatomic structures involved in early- and late-stage sacroiliitis in spondylarthritides: a detailed analysis by contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum.* 2003;48:1374-84.
- Braun J, Golder W, Bollow M, Sieper J, Van der Heijde D. Imaging and scoring in ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol.* 2002;20 6 Suppl 28:178-84.
- Marzo-Ortega H, McGonagle D, O'Connor P, Emery P. Efficacy of etanercept in the treatment of the enthesal pathology in resistant spondylarthropathy: a clinical and magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum.* 2001;44:2112-7.
- Stone M, Salonen D, Lax M, Payne U, Lapp V, Inman R. Clinical and imaging correlates of response to treatment with infliximab in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2001;28:1605-14.
- Olivieri I, Barozzi L, Padula A. Enthesiopathy: clinical manifestations, imaging and treatment. *Baillieres Clin Rheumatol.* 1998;12:665-81.
- Tehranchadeh J, Kerr R, Amster J. Magnetic resonance imaging of tendon and ligament abnormalities: Part II. Pelvis and lower extremities. *Skeletal Radiol.* 1992;21:79-86.
- Wakefield RJ, McGonagle D, Tan AL, Evangelisto A, Emery P. Ultrasound detection of knee patellar enthesitis. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:753.

44. Kamel M, Eid H, Mansour R. Ultrasound detection of knee patellar enthesitis: a comparison with magnetic resonance imaging. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:213-4.
45. D'Agostino MA, Said-Nahal R, Hacquard-Bouder C, Brasseur JL, Dougados M, Breban M. Assessment of peripheral enthesitis in the spondylarthropathies by ultrasonography combined with power Doppler: a cross-sectional study. *Arthritis Rheum.* 2003;48:523-33.
46. Balint PV, Kane D, Wilson H, McInnes IB, Sturrock RD. Ultrasonography of enthesal insertions in the lower limb in spondyloarthropathy. *Ann Rheum Dis.* 2002;61:905-10.
47. D'Agostino MA, Breban M, Said-Nahal R, Dougados M. Refractory inflammatory heel pain in spondylarthropathy: a significant response to infliximab documented by ultrasound. *Arthritis Rheum.* 2002;46:840-1.
48. Gibbon WW, Long G. Ultrasound of the plantar aponeurosis (fascia). *Skeletal Radiol.* 1999;28:21-6.
49. Van der Heijde D, Calin A, Dougados M, Khan MA, Van der Linden S, Bellamy N. Selection of instruments in the core set for DC-ART, SMARD, physical therapy, and clinical record keeping in ankylosing spondylitis. progress report of the ASAS working group. assessments in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 1999;26:951-4.
50. Van der Heijde D, Van der Linden S, Dougados M, Bellamy N, Russell AS, Edmonds J. Ankylosing spondylitis: plenary discussion and results of voting on selection of domains and some specific instruments. *J Rheumatol.* 1999;26:1003-5.
51. Anderson JJ, Baron G, Van der Heijde D, Felson DT, Dougados M. Ankylosing spondylitis assessment group preliminary definition of short-term improvement in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2001;44:1876-86.
52. Brandt J, Listing J, Sieper J, Rudwaleit M, Van der Heijde D, Braun J. Development and preselection of criteria for short term improvement after anti-TNF alpha treatment in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:1438-44.
53. 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.
54. Zochling J, Van der Heijde D, Burgos-Vargas R, Collantes E, Davis JC Jr, Dijkmans B, et al. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2005. En prensa.
55. Zochling J, Van der Heijde D, Dougados M, Braun J. Current evidence for the management of ankylosing spondylitis a systematic literature review for the ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2005. En prensa.
56. 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.
57. Bollow M, Fischer T, Reisschauer H, Backhaus M, Sieper J, Hamm B, et al. Quantitative analyses of sacroiliac biopsies in spondyloarthropathies: T cells and macrophages predominate in early and active sacroiliitis-cellularity correlates with the degree of enhancement detected by magnetic resonance imaging. *Ann Rheum Dis.* 2000;59:135-40.
58. Laloux L, Voisin MC, Allain J, Martin N, Kerboull L, Chevalier X, et al. Immunohistological study of entheses in spondyloarthropathies: comparison in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2001;60:316-21.
59. McCormack G, Moriarty D, O'Donoghue DP, McCormick PA, Sheahan K, Baird AW. Tissue cytokine and chemokine expression in inflammatory bowel disease. *Inflamm Res.* 2001;50:491-5.
60. Baeten D, Kruihof E, De Rycke L, Boots AM, Mielants H, Veys EM, et al. Infiltration of the synovial membrane with macrophage subsets and polymorphonuclear cells reflects global disease activity in spondyloarthropathy. *Arthritis Res Ther.* 2005;7:R359-R69.
61. Kruihof E, Baeten D, De Rycke L, Vandooren B, Foell D, Roth J, et al. Synovial histopathology of psoriatic arthritis, both oligo- and polyarticular, resembles spondyloarthropathy more than it does rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2005;7:R569-R80.
62. Baeten D, Demetter P, Cuvelier C, Van Den Bosch F, Kruihof E, Van Damme N, et al. Comparative study of the synovial histology in rheumatoid arthritis, spondyloarthropathy, and osteoarthritis: influence of disease duration and activity. *Ann Rheum Dis.* 2000;59:945-53.
63. Gu J, Rihl M, Marker-Hermans E, Baeten D, Kuipers JG, Song YW, et al. Clues to pathogenesis of spondyloarthropathy derived from synovial fluid mononuclear cell gene expression profiles. *J Rheumatol.* 2002;29:2159-64.
64. Brandt J, Haibel H, Cornely D, Golder W, González J, Reddig J, et al. Successful treatment of active ankylosing spondylitis with the anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody infliximab. *Arthritis Rheum.* 2000;43:1346-52.
65. Van den Bosch F, Kruihof E, Baeten D, De Keyser F, Mielants H, Veys EM. Effects of a loading dose regimen of three infusions of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha (infliximab) in spondyloarthropathy: an open pilot study. *Ann Rheum Dis.* 2000;59:428-33.
66. Breban M, Vignon E, Claudepierre P, Devauchelle V, Wendling D, Lespessailles E, et al. Efficacy of infliximab in refractory ankylosing spondylitis: results of a six-month open-label study. *Rheumatology (Oxford).* 2002;41:1280-5.
67. Collantes-Estévez E, Muñoz-Villanueva MC, Cañete-Crespillo JD, Sanmartí-Sala R, Gratacós-Masmitja J, Zarco-Montejo P, et al. Infliximab in refractory spondyloarthropathies: a multicentre 38 week open study. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:1239-40.
68. Maksymowych WP, Jhangri GS, Lambert RG, Mallon C, Buenviaje H, Pedrycz E, et al. Infliximab in ankylosing spondylitis: a prospective observational inception cohort analysis of efficacy and safety. *J Rheumatol.* 2002;29:959-65.
69. Temekonidis TI, Alamanos Y, Nikas SN, Bougias DV, Georgiadis AN, Voulgari PV, et al. Infliximab therapy in patients with ankylosing spondylitis: an open label 12 month study. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:1218-20.
70. Nikas SN, Alamanos Y, Voulgari PV, Pliakou XI, Papadopoulos CG, Drosos AA. Infliximab treatment in ankylosing spondylitis: an observational study. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:940-2.
71. 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.
72. 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.
73. Van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens B, Sieper J, DeWoody K, Williams 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.
74. Davis JC Jr, Van Der Heijde D, Braun J, Dougados M, Cush J, Clegg DO, et al. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2003;48:3230-6.
75. 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.
76. Braun J, Baraliakos X, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, et al. Persistent clinical response to the anti-TNF-alpha antibody infliximab in patients with ankylosing spondylitis over 3 years. *Rheumatology (Oxford).* 2005;44:670-6.
77. Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Burmester G, et al. Two year maintenance of efficacy and safety of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:229-34.
78. Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Burmester G, et al. Long-term efficacy and safety of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis: an open, observational, extension study of a three-month, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2003;48:2224-33.
79. Davis J Jr, Webb A, Lund S, Sack K. Results from an open-label extension study of etanercept in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2004;51:302-4.
80. Davis JC Jr, Van der Heijde DM, Braun J, Dougados M, Cush J, Clegg D, et al. Sustained durability and tolerability of etanercept in ankylosing spondylitis for 96 weeks. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:1557-62.
81. 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.
82. 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.
83. 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-R444.
84. Collantes-Estévez E, Muñoz-Villanueva MC, Zarco P, Torre-Alonso JC, Gratacós J, González 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. En prensa.
85. Schmeling H, Horneff G. Infliximab in two patients with juvenile ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* 2004;24:173-6.
86. Henrickson M, Reiff A. Prolonged efficacy of etanercept in refractory enthesitis-related arthritis. *J Rheumatol.* 2004;31:2055-61.
87. Tse SM, Burgos-Vargas R, Laxer RM. Anti-tumor necrosis factor alpha blockade in the treatment of juvenile spondylarthropathy. *Arthritis Rheum.* 2005;52:2103-8.

88. 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.
89. Rosenbaum JT, Smith JR. Anti-TNF therapy for eye involvement in spondyloarthropathy. *Clin Exp Rheumatol.* 2002;20 6 Suppl 28:143-5.
90. Rejón E, Giménez MD, Mayordomo L, Rodríguez S, González MP, Marengo JL. Therapeutic efficacy and safety of multiple intravenous infusions of infliximab in refractory ankylosing spondylitis patients with axial involvement. *Scand J Rheumatol.* 2004;33:323-6.
91. Baeten D, Kruihof E, Van den Bosch F, Demetter P, Van Damme N, Cuvelier C, et al. Immunomodulatory effects of anti-tumor necrosis factor alpha therapy on synovium in spondyloarthropathy: histologic findings in eight patients from an open-label pilot study. *Arthritis Rheum.* 2001;44:186-95.
92. Vandooren B, Kruihof E, Yu DT, Rihl M, Gu J, De Rycke L, et al. Involvement of matrix metalloproteinases and their inhibitors in peripheral synovitis and down-regulation by tumor necrosis factor alpha blockade in spondyloarthropathy. *Arthritis Rheum.* 2004;50:2942-53.
93. De Rycke L, Vandooren B, Kruihof E, De Keyser F, Veys EM, Baeten D. Tumor necrosis factor alpha blockade treatment down-modulates the increased systemic and local expression of toll-like receptor 2 and toll-like receptor 4 in spondyloarthropathy. *Arthritis Rheum.* 2005;52:2146-58.
94. Stone MA, Payne U, Pacheco-Tena C, Inman RD. Cytokine correlates of clinical response patterns to infliximab treatment of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:84-7.
95. Keller C, Webb A, Davis J. Cytokines in the seronegative spondyloarthropathies and their modification by TNF blockade: a brief report and literature review. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:1128-32.
96. Yin Z, Braun J, Neure L, Wu P, Liu L, Eggens U, et al. Crucial role of interleukin-10/interleukin-12 balance in the regulation of the type 2 T helper cytokine response in reactive arthritis. *Arthritis Rheum.* 1997;40:1788-97.
97. Braun J, Yin Z, Spiller I, Siegert S, Rudwaleit M, Liu L, et al. Low secretion of tumor necrosis factor alpha, but no other Th1 or Th2 cytokines, by peripheral blood mononuclear cells correlates with chronicity in reactive arthritis. *Arthritis Rheum.* 1999;42:2039-44.
98. Cañete JD, Martínez SE, Farres J, Sanmartí R, Blay M, Gómez A, et al. Differential Th1/Th2 cytokine patterns in chronic arthritis: interferon gamma is highly expressed in synovium of rheumatoid arthritis compared with seronegative spondyloarthropathies. *Ann Rheum Dis.* 2000;59:263-8.
99. Rudwaleit M, Siegert S, Yin Z, Eick J, Thiel A, Radbruch A, et al. Low T cell production of TNF-alpha and IFN-gamma in ankylosing spondylitis: Its relation to HLA-B27 and influence of the TNF-308 gene polymorphism. *Ann Rheum Dis.* 2001;60:36-42.
100. Braun J, Xiang J, Brandt J, Maetzel H, Haibel H, Wu P, et al. Treatment of spondyloarthropathies with antibodies against tumour necrosis factor alpha: first clinical and laboratory experiences. *Ann Rheum Dis.* 2000;59 Suppl 1:85-9.
101. Zou J, Rudwaleit M, Brandt J, Thiel A, Braun J, Sieper J. Down-regulation of the nonspecific and antigen-specific T cell cytokine response in ankylosing spondylitis during treatment with infliximab. *Arthritis Rheum.* 2003;48:780-90.
102. Zou J, Rudwaleit M, Brandt J, Thiel A, Braun J, Sieper J. Up regulation of the production of tumour necrosis factor alpha and interferon gamma by T cells in ankylosing spondylitis during treatment with etanercept. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:561-4.
103. Zou JX, Braun J, Sieper J. Immunological basis for the use of TNF-alpha-blocking agents in ankylosing spondylitis and immunological changes during treatment. *Clin Exp Rheumatol.* 2002;20 6 Suppl 28:34-7.
104. Leroux JY, Guerassimov A, Cartman A, Delaunay N, Webber C, Rosenberg LC, et al. Immunity to the G1 globular domain of the cartilage proteoglycan aggrecan can induce inflammatory erosive polyarthritis and spondylitis in BALB/c mice but immunity to G1 is inhibited by covalently bound keratan sulfate in vitro and in vivo. *J Clin Invest.* 1996; 97:621-32.
105. Zhang Y, Guerassimov A, Leroux JY, Cartman A, Webber C, Lalic R, et al. Arthritis induced by proteoglycan aggrecan G1 domain in BALB/c mice. evidence for t cell involvement and the immunosuppressive influence of keratan sulfate on recognition of t and b cell epitopes. *J Clin Invest.* 1998;101:1678-86.
106. Burgos-Vargas R, Rojas-Serrano J. Predictors of response to tumor necrosis factor-alpha blockers in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2005;32:1637-40.
107. Davis JC, Jr, Van der Heijde D, Dougados M, Braun J, Cush JJ, Clegg DO, et al. Baseline factors that influence ASAS 20 response in patients with ankylosing spondylitis treated with etanercept. *J Rheumatol.* 2005;32:1751-4.
108. 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.
109. Baeten D, Kruihof E, Van den Bosch F, Van den Bossche N, Henssens A, Mielants H, et al. Systematic safety follow up in a cohort of 107 patients with spondyloarthropathy treated with infliximab: a new perspective on the role of host defence in the pathogenesis of the disease? *Ann Rheum Dis.* 2003;62:829-34.
110. De Rycke L, Baeten D, Kruihof E, Van den Bosch F, Veys EM, De Keyser F. Infliximab, but not etanercept, induces IgM anti-double-stranded DNA autoantibodies as main antinuclear reactivity: biologic and clinical implications in autoimmune arthritis. *Arthritis Rheum.* 2005;52: 2192-201.
111. Kobelt G, Andlin-Sobocki P, Brophy S, Jonsson L, Calin A, Braun J. The burden of ankylosing spondylitis and the cost-effectiveness of treatment with infliximab (remicade). *Rheumatology (Oxford).* 2004;43:1158-66.
112. Boonen A, Van der Heijde D, Severens J, Boendermaker A, Landewe R, Braun J, et al. Markov model into the cost-utility over five years of etanercept and infliximab compared to usual care in patients with active ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2005. En prensa.
113. Braun J, Pham T, Sieper J, Davis J, Van der Linden S, Dougados M, et al. 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.
114. Braun J, Davis J, Dougados M, Sieper J, Van der Linden S, Van der Heijde D. First update of the international ASAS consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2005. En prensa.
115. 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.
116. Temel M, Atagunduz P, Direskeneli H. A major subset of patients with ankylosing spondylitis followed up in tertiary clinical care require anti-tumour necrosis factor {alpha} biological treatments according to the current guidelines. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:1383-4.
117. Barkham N, Kong KO, Tennant A, Fraser A, Hensor E, Keenan AM, et al. The unmet need for anti-tumour necrosis factor (anti-TNF) therapy in ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford).* 2005;44: 1277-81.