

GUÍA ACADÉMICA

Recomendaciones del Comité de Expertos de la Asociación Colombiana de Reumatología para el empleo de terapia biológica en las espondiloartropatías

Rafael Valle-Oñate¹, Edwin Jáuregui², William Otero³, Patricia Vélez⁴, José Salas⁵, Óscar Uribe⁶, Renato Guzmán⁷, José Félix Restrepo⁸, Alberto Torrenegra⁹, Mauricio Abello¹⁰, Carlos Cañas¹¹, Ixhel García¹², Javier Márquez¹³, John Londoño¹⁴, Diego L. Saaibi¹⁵, Óscar Jair Felipe¹⁶, Mario Díaz¹⁷, Beatriz Arana¹⁸, Luis Fernando Medina¹⁹, Elsa Reyes²⁰, Aura María Domínguez²¹, Óscar Felipe De La Cruz²², Luis Fernando Pinto²³, Elías Forero²⁴, Jaime Nates²⁵, Ricardo Pineda²⁶, Fredy Pumarejo²⁷, Pedro Santos²⁸, Edgardo Tobías²⁹, Javier Ramírez³⁰, Andrés Ricardo Fernández³¹, Luis Alonso González³², José Bernardo Martínez³³, Óscar Orlando Ruiz³⁴, Publio Giovanni Saavedra³⁵, Antonio Iglesias³⁶

Resumen

Las espondiloartropatías son un grupo de enfermedades que comparten ciertas características clínicas, radiológicas y de laboratorio. Estudios recientes resaltan la importancia de estas que pueden como grupo llegar a tener una prevalencia

mayor que patologías frecuentes como la artritis reumatoide, con implicaciones de los aspectos sociales, laborales y fármaco-económicos. El manejo tradicional de estas patologías no presentó avances significativos hasta hace cinco años cuando con la aparición de los inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF), la llamada terapia bioló-

1 Jefe del Servicio de Inmunoreumatología, Hospital Militar Central, Bogotá.
2 Hospital Militar Central, Universidad de Alberta.
3 Reumatólogo, Bucaramanga.
4 Hospital Militar Central, Centro Integral de Reumatología –CIREI, Bogotá.
5 Profesor Asistente de Medicina, U. Libre y Metropolitana, Barranquilla.
6 Profesor Universidad de Antioquia, Medellín.
7 Jefe del Departamento de Inmuno-Reumatología, Clínica Saludcoop, Bogotá.
8 Profesor Asociado de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá.
9 Coordinador de Medicina Interna y Profesor de Reumatología, Universidad del Norte, Barranquilla.
10 Médico Internista-Reumatólogo, Clínica La Asunción, Barranquilla.
11 Médico Internista Reumatólogo, Fundación Valle de Lillo, Cali.
12 Centro Médico Carlos Ardila Lulle, Bucaramanga.
13 Reumatólogo Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín.
14 Maestría en Epidemiología Clínica, Bogotá.
15 Profesor Asociado UNAB, Bucaramanga.
16 Residente de II año de Reumatología, Hospital Militar Central FMUMNG.
17 Fundación Santafé de Bogotá.
18 Medicina Interna Reumatología, Cali.
19 Profesor Asistente de Medicina, Universidad del Valle, Cali.

20 Hospital Central de la Policía Nacional, Bogotá.
21 Jefe Servicio Reumatología, Clínica San Rafael, Bogotá.
22 Medicina Interna Reumatología, Medellín.
23 Profesor de Medicina Interna, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín.
24 Hospital Universidad del Norte, Barranquilla.
25 Profesor Asociado de Medicina Interna, Universidad del Cauca.
26 Medicina Interna Reumatología, Medellín.
27 Medicina Interna Reumatología, Valledupar.
28 Médico Internista Reumatólogo, Bogotá.
29 Director Científico Centro Integral de Reumatología –CIREI, Bogotá.
30 Medicina Interna Reumatología, Cúcuta.
31 Médico Especialista en Reumatología, Universidad Nacional.
32 Médico Especialista en Reumatología.
33 Residente II de Reumatología, Universidad Nacional de Colombia.
34 Médico Especialista en Reumatología, Bogotá.
35 Residente II Reumatología, Universidad de Antioquia.
36 Profesor Titular de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá.

gica se cambió las perspectivas del tratamiento de este grupo de enfermedades convirtiéndose en el día de hoy en una gran herramienta terapéutica. La Asociación Colombiana de Reumatología teniendo en cuenta el conocimiento de este gran avance y el alto impacto de éste en la parte de costos ha desarrollado unas recomendaciones para la utilización de la terapia biológica en las espondiloartropatías mediante la modalidad de consenso con la participación de especialistas expertos en esta área de la reumatología.

Palabras clave: Espondiloartropatías, terapia biológica, factor de necrosis tumoral (TNF), criterios diagnósticos.

Summary

The spondyloarthropathies (SpAs) are a group of diseases that have similar clinical, radiological and laboratory manifestations. Recent studies have shown the importance of these and how this group of entities may have a higher prevalence in comparison with other rheumatic diseases such as rheumatoid arthritis, with implications in the social, laboral and pharmaeconomics aspects. The traditional management of these pathologies did not show significant advance until five years ago when the biologic therapy appeared as molecules inhibiting the tumoral necrosis factor (TNF) and this therapy changed the perspectives of treatment of this group of diseases (SpAs), being nowadays a huge therapeutic tool. The Colombian Rheumatology Association knowing the importance of these new therapeutic aspects and the high impact in cost, have developed these recommendations for the use of the biologic therapy in the spondyloarthropathies using the modality of consensus with the participations of experts in the field of rheumatology.

Key words: Spondyloarthropathies, biologic therapy, tumor necrosis factor (TNF), diagnostic criteria.

Introducción

Las espondiloartropatías (EsAs) constituyen un grupo de enfermedades inflamatorias articulares que se sobrepone en sus manifestaciones clínicas y comparten ciertas características y de laboratorio, como

son el compromiso del esqueleto axial, factor reumatoide negativo y la relación positiva con el antígeno de histocompatibilidad HLA-B27. Los cambios patológicos suelen focalizarse en los sitios de inserción de ligamentos o tendones.

La prevalencia de las EsAs puede ser tan alta como 1,9%¹. La espondilitis anquilosante (EA) es el prototipo de este grupo de enfermedades y se calcula que su prevalencia es al menos de 0,1%, aunque en algunas poblaciones puede llegar a ser más alta². Los hombres son más afectados que las mujeres pero su impacto clínico es similar. Las consecuencias a largo plazo son similares a las observadas en la artritis reumatoide (AR), con unos costos directos e indirectos elevados³⁻⁵. Aunque es más frecuente en hombres datos epidemiológicos recientes resaltan el hecho de que cada vez se diagnostica con mayor frecuencia en mujeres, lo que finalmente aumenta la incidencia y la prevalencia de las patologías. La calidad de vida de los pacientes con EA se ve disminuida, y se ha estimado que la mayor pérdida funcional ocurre en los primeros 10 años⁶, y su mortalidad se incrementa⁷.

Amor y cols. identificaron que el compromiso de cadera o la presencia de tres de los siguientes factores (dentro de los dos años siguientes al inicio de la enfermedad) son predictivos de severidad de la enfermedad y de curso grave (especificidad del 97% y sensibilidad del 50%): 1) VSG > 30 mm/h, 2) falta de respuesta a los AINES, 3) limitación de la columna lumbar, 4) dedos en "salchicha", 5) oligoartritis y 6) comienzo de la enfermedad antes de los 16 años. Los factores implicados en el deterioro de la calidad de vida de los pacientes con EA son determinados por dolor (83%), rigidez (90%), fatigabilidad (62%) y trastornos del sueño (54%).

Las EsAs son condiciones crónicas, progresivas, destructivas y discapacitantes, que conllevan una tasa alta de morbilidad y mortalidad. Estas enfermedades tienen un serio impacto sobre la calidad de vida, con costos altos en diferentes ámbitos: costos directos, indirectos e intangibles, con sus repercusiones obvias a nivel personal, familiar, social y laboral.

Se han realizado pocos estudios encaminados a cuantificar el impacto final en costos de las EsAs. Un estudio de 1991 informó que los costos directos

anuales, en pacientes alemanes sometidos a un estudio aleatorizado, fue de alrededor de \$800 dólares americanos⁸. Otro estudio realizado por Ward en Palo Alto, Estados Unidos, en 1999 y publicado en 2002, de tipo prospectivo longitudinal, y donde se incluyeron 241 pacientes con EA, estimó que los costos anuales fueron en promedio de \$6.720 dólares americanos. Los costos directos fueron 26,4%⁹ y los indirectos o de productividad fueron del 73,6%, que son explicables porque las tasas de empleo en EA están por debajo del 70%, los días de licencia anual por enfermedad para cada paciente variaban de 6 a 46 días y la incapacidad laboral fue del 40%¹⁰. Es de anotar que no se tiene un estimado de costos intangibles. Los costos derivados de la pérdida de capacidad funcional fueron los que tuvieron más impacto en el costo total, situación a tener muy presente en el momento de tomar decisiones terapéuticas tempranas encaminadas a evitar daños irreversibles o secuelas.

Las tasas comparativas entre pacientes del mismo grupo etario han concluido que las tasas de discapacidad funcional severa son más altas en EA que en AR¹¹.

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) se encuentra implicado en la patogénesis de diversas espondiloartropatías. Esta afirmación se sustenta en importantes hallazgos inmunológicos, genéticos y patológicos, además de los evidentes resultados clínicos favorables de las terapias anti-TNF α .

En pacientes con espondilitis anquilosante (EA) pueden demostrarse niveles de anti-TNF α más elevados que en controles con dolor lumbar de origen no inflamatorio¹². Sin embargo, las alteraciones en las citoquinas que intervienen en el proceso inflamatorio son bastante complejas, de tal manera que se demuestran hallazgos aparentemente contradictorios.

Se ha demostrado que las células T en sangre periférica de pacientes con EA HLA-B27+ producen menos TNF α comparados con un grupo control sano HLA-B27 +¹³, pero en tejidos obtenidos por biopsias de articulaciones sacroilíacas frecuentemente comprometidas en estas enfermedades, se encontró una elevada concentración de RNA mensajero (mRNA) de TNF α ^{14,15}.

Hallazgos característicos en las espondiloartropatías, son la inflamación de las articulaciones sacroilíacas y de las entesis. La inflamación de la interfase cartílago-hueso ha sido demostrada por resonancia magnética y en ella se encuentra una densa infiltración de célula T y macrófagos¹⁶. Esto sugiere que, si bien el TNF α no se encuentra elevado sistémicamente, sí se encuentra altamente expresado localmente.

Otras evidencias del importante papel del TNF α en la patogénesis de las espondiloartropatías se derivan de las asociaciones y similitudes con la enfermedad inflamatoria intestinal, en especial con la enfermedad de Crohn, en la cual la terapia biológica anti-TNF α con infliximab ha demostrado ser eficaz¹⁷.

La patogénesis del proceso inflamatorio en la enfermedad inflamatoria intestinal y en las espondiloartropatías puede ser similar. Se ha demostrado una expansión idéntica de las células T en la mucosa intestinal y en la membrana sinovial de un paciente con espondiloartropatía asociada a enfermedad inflamatoria intestinal, células que al ser estimuladas producen varias citoquinas, entre ellas TNF α ¹⁸. Sin embargo, se ha observado que la eficacia de los principales anti-TNF α , infliximab, adalimumab y etanercept puede ser diferente: todos son efectivos en las espondiloartropatías, pero el infliximab y posiblemente el adalimumab lo son en la enfermedad de Crohn; esto puede ser explicable por el diferente mecanismo de acción de cada uno de ellos. También hay claras diferencias con el mecanismo de acción de anakinra, antagonista del receptor de la IL-1 (IL-1RA), tema recientemente revisado¹⁹.

En las espondiloartropatías hay una alteración en el equilibrio homeostático de células Th1 y Th2, representado en la producción disminuida de interleuquina 2 (IL2), interferón γ y TNF α , y en la síntesis aumentada de IL-10 en sangre periférica y en la membrana sinovial. En pacientes con espondilitis anquilosante (EA) el TNF α se expresa localmente en concentraciones altas, alteración que puede ser revertida por el infliximab al disminuir la capacidad de síntesis, no sólo de TNF α sino de interferón γ . Las bases inmunológicas para el uso de terapias anti-TNF α y los cambios inmunológicos durante el tratamiento son complejos; son además objeto de intensas investigaciones²⁰.

En las pasadas décadas, el tratamiento para la EA ha consistido principalmente en antiinflamatorios no esteroides (AINES) y fisioterapia. En contraste con la AR, las drogas modificadoras de las enfermedades reumáticas (DMARD) son eficaces sólo en caso de compromiso periférico, particularmente la sulfasalazina, y desafortunadamente no han demostrado eficacia en el compromiso axial^{21,22}.

Hay importante evidencia de que los agentes antagonistas del TNF α , son eficaces no solo en AR sino también en EA y otras formas de EsAs. Tres agentes anti-TNF α son actualmente aprobados para el tratamiento de la AR en los Estados Unidos, Colombia y Europa: infliximab (en AR en combinación con metotrexate), etanercept y adalimumab. Infliximab es también aprobado en enfermedad de Crohn, mientras etanercept es aprobado en artritis psoriásica (APs) y artritis crónica juvenil.

En EA ha habido buena respuesta con el uso de la terapia anti-TNF α , mostrado inicialmente en estudios pilotos abiertos^{23,24}, estudios de seguimiento^{25,26} y, de manera más importante, en estudios clínicos controlados^{27,28}. La terapia anti-TNF α podría tener sustancial beneficio para pacientes; las imágenes por resonancia magnética y ultrasonido suministran evidencia objetiva de mejoría de inflamación en zonas afectadas, tales como entesis periférica y estructuras espinales^{10-16, 18-30}. En mayo de 2003 infliximab fue aprobado para el tratamiento de pacientes con EA en Europa y México.

Las recomendaciones para el tratamiento de los pacientes con EsAs, descritas en este consenso, son necesarias y mandatorias. Estas tienen como finalidad unificar los criterios de selección y tratamiento de los pacientes que son candidatos a la terapia anti-TNF α en nuestro país. Los reumatólogos conocemos los efectos adversos³¹ (principalmente infecciones, inducción de inmunogenicidad y enfermedad desmielinizante), así como también la relación riesgo-beneficio del tratamiento es favorable y ventajosa para la mayoría de los pacientes. La persona idónea para manejar este tipo de medicamentos es el reumatólogo. Este experto conoce el momento preciso para iniciar la terapia, cómo monitorizar el medicamento durante el seguimiento y cuándo discontinuar la terapia biológica.

Nuevos agentes biológicos, como el lenercept, una forma recombinante de receptor soluble humano TNF α p55, se encuentran en investigación para enfermedad de Crohn, lo mismo que terapias biológicas específicas para otras citoquinas (IL-1, IL-6).

La eficacia de estos agentes biológicos ha sido ampliamente demostrada en diferentes estudios. Actualmente se buscan factores clínicos e instrumentos predictivos de una buena respuesta y seguridad, además de parámetros de laboratorio que permitan una decisión temprana y eficaz para el inicio y selección de estos agentes³⁰.

Métodos

Para la realización de estas recomendaciones, inicialmente se realizó durante un lapso de tres meses en diferentes bases de datos, tales como PUBMED, MEDLINE, entre otros, una búsqueda de la literatura más representativa, en inglés y español, de diferentes tópicos de las espondiloartropatías pero se escogieron los artículos importantes con adecuado nivel de evidencia y de estos artículos se revisó la bibliografía de los mismos para detectar artículos importantes referenciados. Posteriormente se llevó a cabo una reunión con la junta directiva de la Asociación Colombiana de Reumatología (ACR) en la ciudad de Barranquilla (Colombia), en la que se nombraron dos coordinadores generales y seis reumatólogos coordinadores de grupo, de cinco regiones diferentes del país (Caribe, Antioquia, Santanderes, Valle del Cauca y Bogotá), conformando así grupos de trabajo que contaban con la ayuda de tres o cuatro reumatólogos de estas zonas del territorio nacional; además cada grupo contó con la colaboración de un residente de reumatología de las tres escuelas de postgrado del país y, finalmente, para el proceso de análisis, discusión, redacción y revisión, se llevó un período aproximado de 10 a 12 meses.

Para la selección de los estudios se tuvieron en cuenta parámetros similares a los usados para realizar las recomendaciones del EULAR 2003 para el manejo de la osteoartritis de rodilla³².

La distribución de los estudios se realizó en grupos, de acuerdo con los siguientes tópicos: 1) generalidades y farmacoeconomía, 2) genética, 3)

Tabla 1. Categorías de evidencia.

Categoría	Evidencia de
1A	Meta-análisis de estudios aleatorizados controlados.
1B	Mínimo un estudio aleatorizado controlado.
2A	Mínimo un estudio controlado sin aleatorización.
2B	Mínimo un estudio cuasi-experimental.
3	Estudios descriptivos (comparativos, correlación o estudio de casos y controles).
4	Reporte de comités de expertos; opiniones o experiencia clínica de autoridades respetadas.

Tabla 2. Fuerza de recomendación.

Categoría	Fuerza de la recomendación
A	Evidencia categoría 1.
B	Evidencia categoría 2 ó recomendación extrapolada de evidencia de categoría 1.
C	Evidencia categoría 3 ó recomendación extrapolada de evidencia de categoría 1 ó 2.
D	Evidencia categoría 4 ó recomendación extrapolada de evidencia de categoría 2 ó 3.

diagnóstico y clinimetría, 4) tratamiento no farmacológico, 5) tratamiento convencional y 6) terapia biológica. Es importante conocer en este momento los diferentes instrumentos de medición para la evaluación de los resultados que se utilizaron en los estudios de las diferentes terapias, tanto farmacológicas como no farmacológicas (anexo 1).

En la ciudad de Bogotá se realizó una segunda reunión con el grupo completo de participantes, en total treinta y dos reumatólogos, en la cual se presentaron las conclusiones y se expusieron los niveles de evidencia y recomendación de cada una de las tera-

pias actuales para el tratamiento de las EsAs, al igual que se moderó la discusión en dos segmentos. Este consenso cuenta, además, con la asesoría externa de dos reumatólogos de habla hispana, destacados a nivel mundial por ser considerados expertos en el estudio de estas entidades [Dr. Luis Espinosa (Estados Unidos) y Dr. Eduardo Collantes (España)]. (Ellos no participaron directamente en las reuniones).

La realización del consenso fue auspiciada por la industria farmacéutica (véanse los agradecimientos) y fue organizado por la junta directiva de la ACR. Es importante enfatizar que las compañías patrocinadoras no tuvieron voto ni presencia durante las reuniones y no influenciaron el desarrollo de las mismas.

Resultados

Los objetivos del tratamiento de las espondiloartropatías seronegativas incluyen:

1) control del dolor y la rigidez, 2) reducir el daño y 3) evitar la pérdida de la función.

El tratamiento convencional consiste principalmente en el uso de AINES, infiltraciones con corticoesteroides y sulfasalazina en pacientes con artritis periférica. El metotrexate es también utilizado ampliamente, pero no hay evidencia de su beneficio. Vale la pena aclarar que, en el caso de la artritis psoriásica, con gran compromiso periférico el metotrexate es de gran ayuda a no ser que se trate de artritis psoriásica con compromiso puramente espinal.

Los pacientes con EA activa con una inadecuada respuesta, son posibles candidatos a la terapia biológica. La situación en lo referente al tratamiento con DMARD en EA difiere de la AR.

Terapia anti-TNF α disponible en Colombia

Infliximab

Infliximab es un anticuerpo anti-TNF α monoclonal quimérico humano que se liga con alta afinidad al TNF α . Es actualmente aprobado para el tratamiento de la AR para reducir los signos y síntomas de pacientes con enfermedad activa, para me-

jorar la función física y para reducir la progresión del daño articular. Está aprobado por la Administración de drogas y alimentos (FDA) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) en combinación con metotrexate, en pacientes con AR a una dosis de 3 mg/kg/dosis cada 8 semanas después de las 3 dosis de inicio en las semanas 0, 2 y 6. Además, infliximab está aprobado para el manejo de la etapa aguda de la enfermedad de Crohn y como terapia de mantenimiento en dosis de 5 mg/kg/dosis. Es usualmente administrado por infusión intravenosa durante 1 a 2 horas. También está aprobado para su uso en espondilitis anquilosante y en artritis psoriásica tanto en la FDA como en la EMA.

Etanercept

Etanercept es una proteína de fusión recombinante del receptor p75 del TNF de 75 kDa, que actúa competitivamente para inhibir el receptor de la superficie celular ligando al TNF α . Está aprobado para el tratamiento de la AR activa cuando la respuesta a los DMARD, incluido el metotrexate, es inadecuada. Etanercept es administrado por inyección subcutánea a una dosis de 25 mg, dos veces por semana. Está también aprobado para el manejo de la espondilitis anquilosante y de la artritis psoriásica tanto en la FDA como en la EMA.

Adalimumab

Adalimumab es un anticuerpo monoclonal anti-TNF α completamente humano que liga con alta afinidad al TNF α . Está aprobado para el tratamiento de la AR activa en los Estados Unidos y Colombia. Se administra por vía subcutánea a una dosis de 40 mg cada quince días. Recientemente fue aprobado por la EMA para el manejo de la artritis psoriásica.

Efectividad clínica en EsAs

Infliximab

Después de la revisión de siete estudios abiertos y tres ensayos clínicos aleatorizados y controlados, se pueden sacar las siguientes conclusiones:

1. Infliximab muestra diferencia significativa, al compararse con placebo, en el logro de los desenlaces primarios y secundarios utilizados y estandarizados internacionalmente. Muestra mejoría significativa de dichos índices con relación al estado basal de los pacientes.

2. Infliximab sigue siendo efectivo en pacientes con enfermedad de varios años de evolución y en pacientes con anquilosis espinal, aunque en menor grado que en pacientes sin anquilosis espinal.
3. La dosis de 5 mg es superior a la de 3 mg y los intervalos de aplicación máximos, para evitar recaídas, parecen ser de 8 semanas.

Las dosis para infliximab son de 3 mg/kg y 5 mg/kg. y los intervalos de tratamiento han sido usados entre seis y catorce semanas. Actualmente la mayoría de datos disponibles corresponden a una dosis de 5 mg/kg cada seis semanas. Sin embargo, más bajas dosis y más amplios intervalos pueden ser efectivos en algunos subgrupos de pacientes y la utilización adicionando una droga inmunosupresora tal como metotrexate o azatioprina, para incrementar los efectos de infliximab y posiblemente de otros bloqueadores del TNF, no es clara.

Con base en el análisis de los estudios publicados, la utilización de infliximab en EsAs *tiene un nivel global de evidencia 1b y un grado de recomendación B*³³⁻⁴²⁻⁴⁴.

Etanercept

Posterior a la revisión de tres estudios clínicos aleatorizados controlados y dos estudios abiertos, los estudios de etanercept vs. placebo durante un período de 12 a 24 semanas establecen un ASSAS 20 de 80% vs. 30% y ASSAS 50, una mejoría de 70% vs. 6%, respectivamente. Las dosis recomendadas de etanercept son similares a las empleadas en artritis reumatoide: 25 mg subcutáneos dos veces por semana.

Con base en el análisis de los estudios publicados, la utilización de etanercept en EsAs *tiene un nivel global de evidencia 1b y un grado de recomendación B*.⁴⁵⁻⁴⁹

Utilidad de etanercept en artropatía psoriásica

En lo que respecta a la artritis psoriásica se revisaron tres estudios clínicos aleatorizados y controlados y un estudio abierto. Se encontraron tasas de mejoría del ACR 20 de 60 a 70% vs. 15 a 20%, durante un período de 12 a 24 semanas al comparar etanercept vs. Placebo, respectivamente. De igual manera la afección cutánea mostró una mejoría del PASI de un 57 a 62%, siendo la dosis utilizada de 25

mg S.C dos veces por semana. *El nivel de evidencia es 1b y un grado de recomendación B.*⁵⁰⁻⁵⁴.

No hay claras ventajas de la eficacia de uno u otro agente, pero etanercept pierde eficacia en pacientes con compromiso intestinal concomitante. En contraste, etanercept ha demostrado gran eficacia en pacientes con artritis psoriásica.

Terapia biológica en EsAs indiferenciada (EsAsi)

Veintiún pacientes con EsAsi han sido tratados con agentes inhibidores del TNF α . Este pequeño número provee evidencia del beneficio de la inhibición del TNF α en el control de la inflamación vertebral, la artritis periférica y la entesitis, aun cuando otros fármacos modificadores de la enfermedad han fracasado⁵⁵. Sólo uno de estos pacientes fue seguido por un año y por tanto no se puede sacar ninguna conclusión sobre su eficacia en el tiempo.

Se necesitan estudios a largo plazo, aleatorizados, controlados con placebo, para comprobar si la inhibición de citoquinas pro inflamatorias podrá mantener la integridad estructural de las articulaciones y del esqueleto axial.

Con base en lo anterior, para el uso de agentes biológicos anti-TNF en el manejo de la EsAsi, *se tiene un nivel de evidencia 3 y una recomendación grado C.*

Anakinra

Anakinra, el antagonista recombinante del receptor de IL-1 (IL-1Ra) se une a receptores solubles y de la membrana celular de la IL-1 y bloquea la actividad de esta citoquina. Hasta el momento su uso sólo se encuentra aprobado en el tratamiento de pacientes con AR⁵⁶.

Se ha informado la sobreexpresión de IL-1 en tejidos periféricos de pacientes con EA. Una característica importante en la EA y otras espondiloartropatías es la osteítis difusa del esqueleto axial y articulaciones periféricas, probablemente asociada con activación de osteoclastos, lo cual contribuye al daño óseo y articular. Por lo tanto el antagonismo de la IL-1 puede ser de gran importancia en el control de la osteítis en la EA y las demás EsAs⁵⁷. En un trabajo reciente se estudió la eficacia de

anakinra (100 mg/subcutáneos/día) en la EA activa sobre un grupo de nueve pacientes quienes presentaban dolor lumbar inflamatorio y aumento en los reactantes de fase aguda, durante un período de tratamiento de tres meses⁵⁸. Los autores encontraron mejoría significativa en los índices BASFI, BASDAI, ASQoL y en reactantes de fase aguda. Se demostró también una regresión completa o la mejoría en el 61% de las lesiones de entesitis-osteítis detectadas por imágenes de resonancia magnética (MRI), al inicio del estudio. Los nueve pacientes volvieron a presentar síntomas al poco tiempo de suspender el medicamento.

Este pequeño estudio sugiere que anakinra es efectivo en el control de las manifestaciones clínicas de la EA, pero no se pueden sacar conclusiones definitivas sobre su eficacia a largo plazo. *Nivel de evidencia 3, recomendación grado C.*

Adalimumab

El adalimumab es un anticuerpo monoclonal humano dirigido contra el TNF α . Este biológico ha demostrado ser útil en el tratamiento de pacientes con AR, con un rápido inicio de acción y una eficacia sostenida. En el momento se encuentran en curso estudios en EA y APs⁽⁵⁹⁻⁶²⁾.

Guías para el tratamiento con terapia biológica

Diagnóstico

En el caso de la espondilitis anquilosante los pacientes serán identificados con este diagnóstico si reúnen los criterios modificados de Nueva York. En el caso de los otros tipos de espondiloartropatías se cuenta con dos grupos de criterios de clasificación, los cuales han sido validados en muchos países y se considera que también son útiles como criterios diagnósticos (Amor y el Grupo Europeo para el estudio de las espondiloartropatías). Cualquiera de estas dos alternativas es igualmente válida en la clasificación y diagnóstico de la EsAsi (tablas 3, 4 y 5).

Los pacientes que cumplen los criterios para espondiloartropatía pero que no pueden ubicarse en entidades definidas (EA, AR, APs y AEii) son asignados al grupo de EsAsi.

Tabla 3. Criterios modificados de Nueva York para el diagnóstico de EA.

1. Dolor lumbar inflamatorio de por lo menos 3 meses de duración.
2. Limitación de la movilidad de la columna en los planos sagital y frontal.
3. Disminución de la expansibilidad torácica.
4. Sacroileítis bilateral grado 2-4.
5. Sacroileítis unilateral grado 3-4.

Tabla 4. Criterios de Amor para la clasificación de las espondiloartropatías.

Descripción	Puntaje
A. Síntomas o historia de	
1. Dolor lumbar-dorsal nocturno o rigidez matinal.	1
2. Oligoartritis asimétrica.	2
3. Dolor de nalga (alternantes).	1
4. Dedos en salchicha.	2
5. Talalgia.	2
6. Iritis.	2
7. Uretritis-cervicitis no gonocócica en el mes previo a la artritis.	1
8. Diarrea aguda acompañando ó un mes antes de la artritis.	1
9. Presencia o historia de psoriasis, balanitis o enf. inflamatoria intestinal (enf. crohn, colitis ulcerativa).	2
B. Hallazgos radiológicos	
10. Sacroiliítis (bilateral, grado 2 ó mayor; unilateral, 3 ó mayor).	3
C. Factor genético	
11. Presencia de HLA-B27 o historia familiar de EA, uveítis, psoriasis, s. de Reiter, enterocolopatías inflamatorias	2
D. Respuesta al tratamiento	
12. Mejoría del dolor en 48 horas con el uso de AINE y/o empeoramiento rápido (48 horas) al suspenderlos.	2

Tabla 5. Criterios del Grupo Europeo para el estudio de las espondiloartropatías (ESSG).

El diagnóstico se basa en la presencia de uno de dos criterios mayores:

- Dolor axial inflamatorio y/o
- Sinovitis asimétrica de miembros inferiores.

Más uno o más de los siguientes:

- Historia familiar positiva para EA, psoriasis, uveítis aguda, artritis reactiva o enfermedad inflamatoria intestinal.
- Psoriasis.
- Enfermedad inflamatoria intestinal.
- Uretritis, cervicitis, diarrea aguda en el mes previo a la aparición de la artritis.
- Dolor alternante en nalgas.
- Entesitis.
- Sacroiliítis.

Espondilitis anquilosante definida, si reúne los criterios 4 ó 5, más cualquier criterio clínico.

El paciente presentará una espondiloartropatía si la suma de los puntos de los 12 criterios es igual o superior a 6. Sensibilidad: 90,8%. Especificidad: 96,2%.

Los criterios que más frecuentemente se usan para clasificación y diagnóstico de las espondiloartropatías son las del Grupo Europeo, los cuales tienen sensibilidad de 83,5% y especificidad de 95,2%.

Hay un subgrupo de pacientes, especialmente aquellos con espondiloartropatías indiferenciadas o en las formas tempranas, en quienes será necesario recurrir a las imágenes diagnósticas tipo resonancia magnética con gadolinio para establecer el diagnóstico en caso de que no cumplan con los criterios de clasificación.

Falla del tratamiento estándar

Se definirá como falla al tratamiento, el manejo durante mínimo tres meses consecutivos con antiinflamatorios. Antes de comenzar la terapia anti-TNF α , el paciente tendrá que haber recibido mínimo dos antiinflamatorios a las dosis máximas

recomendadas o toleradas, a menos que estas drogas sean contraindicadas; esta recomendación se debe cumplir en los pacientes con enfermedad axial, artritis periférica y entesitis.

En la enfermedad con compromiso periférico el paciente debe fallar mínimo a dos infiltraciones intraarticulares con corticosteroides. A menos que esté contraindicado o no tolerado el tratamiento estándar con DMARD tipo sulfasalazina debe ser prescrita a la dosis máxima tolerada de hasta 3 gr/día durante cuatro a seis meses, para compromiso periférico.

En el caso de entesitis, el paciente debe recibir como mínimo dos inyecciones locales de esteroides cuando no sean contraindicadas.

En el caso de artritis psoriásica se denominará falla a la terapéutica estándar el uso de AINES en dosis óptimas durante por lo menos 3 meses (preferencialmente COX2), fracaso terapéutico de metotrexate en dosis de 20 mg semanal posterior a 4-6 meses de utilización. En la actualidad consideramos que pueden utilizarse otras alternativas terapéuticas como leflunomide 20 mg/día, sola o en combinación con metotrexate, Sulfasalazina 2 g/día, ciclosporina 3 mg/kg/día, siempre que no se trate de una artritis psoriásica con compromiso puramente espinal.

Actividad de la enfermedad

Dentro de los aspectos a tener en cuenta, se consideró la necesidad para terapia biológica en aquellos pacientes con persistencia de enfermedad activa documentada por el instrumento de evaluación BASDAI (índice de actividad de Bath de la espondilitis anquilosante) y la opinión de un reumatólogo experto, además de reactantes de fase aguda y en algunos casos imágenes diagnósticas (ultrasonografía y/o RM con gadolinio).

Es importante también evaluar la función en estos pacientes, la cual se realizará con el BASFI (índice funcional de Bath de la espondilitis anquilosante), el cual se correlaciona con actividad de la enfermedad y daño estructural.

Hubo consenso para la determinación del promedio del BASDAI, el cual debe ser mayor de cuatro, para determinar actividad de la enfermedad sobre una escala visual análoga o numérica de cero a diez.

Criterios de exclusión

Se excluirán de terapia biológica aquellos pacientes con:

- Infecciones activas o recurrentes.
- Pacientes en alto riesgo de infección:
 - Úlcera crónica en miembro inferior.
 - Artritis séptica en los doce meses previos.
 - Sepsis de una articulación protésica.
 - Cateterismo vesical permanente.
- Mujeres en embarazo y lactancia.
- Tuberculosis activa o latente.
- Esclerosis múltiple.
- Malignidad.
- Historia de lupus.
- Insuficiencia cardíaca congestiva clase funcional III o IV (NYHA).

La reacción dérmica (RD) con PPD (derivado proteico purificado) no se altera por la inhibición del TNF en los pacientes con AR. Los pacientes que van a iniciar tratamiento con anti-TNF deben evaluarse con Radiografía de tórax e RD siempre⁶³⁻⁶⁴. Esta recomendación en nuestro país es relevante, por encontrarnos en una comunidad con alta prevalencia de TBC.

Debe garantizarse un adecuado método de anticoncepción para toda mujer que se encuentre recibiendo terapia biológica. Además, recomendamos que en pacientes con alto riesgo para infección por gérmenes encapsulados, después de establecer que no tiene criterio de exclusión y va a recibir terapia biológica, sea vacunado previamente al inicio, contra neumococo y Haemophilus Influenza⁶⁵⁻⁶⁶. También es importante recalcar que estos pacientes deben contar con una adecuada higiene oral y tener una evaluación odontológica previa al inicio de cualquiera de estas terapias.

Seguimiento inicial y retiro de terapia biológica

Todo paciente con espondiloartropatía que reciba terapia biológica debe ser monitorizado así:

- Al inicio debe realizarse RD con PPD, Radiografía de tórax, cuadro hemático, transaminasas, parcial de orina.

- Evaluación global del paciente (guiado por una escala visual análoga o numérica con rango de 0 a10).
- Evaluación del dolor (guiado por una escala visual análoga o numérica con rango de 0 a10).
- Evaluación de movilidad espinal de acuerdo al BASMI (índice metrológico de Bath en espondilitis anquilosante).
- BASDAI (índice de actividad de Bath en espondilitis anquilosante).
- BASFI (índice funcional de Bath en espondilitis anquilosante).
- Número de articulaciones inflamadas.
- VSG (velocidad de sedimentación globular) y/o PCR (proteína C reactiva).

En caso de artritis psoriásica, debe seguirse con los criterios del American College of Rheumatology (ACR), PASI, PsARC (criterios de respuesta de la artritis psoriásica, siglas en inglés) y evaluación en conjunto con dermatología.

Retiro

Se considerará que el tratamiento con agentes biológicos no es eficaz si después de doce semanas no se encuentra una mejoría igual o mayor al 50% del promedio del BASDAI inicial.

En caso de APs se considera falla a la terapia biológica cuando la mejoría no es mayor del 50% de acuerdo con los criterios del ACR en el seguimiento después de 12 semanas.

Conclusiones

Teniendo en cuenta que las posibilidades terapéuticas de los pacientes con espondiloartropatías son menores en relación a las existentes en AR, es importante establecer estas recomendaciones en un país en vía de desarrollo con una pobre cobertura, y en el cual debe hacerse un uso racional de medicamentos de alto costo en enfermedades crónicas con desenlaces catastróficos, que afectan negativamente la calidad de vida y disminuyen la productividad.

Con el desarrollo de estas recomendaciones hemos hecho conciencia, en el interior de la Asocia-

ción Colombiana de Reumatología, de la importancia del diagnóstico temprano y del tratamiento adecuado los cuales llevarán a disminuir la morbimortalidad y probablemente los costos intangibles directos e indirectos.

Agradecimientos

La Asociación Colombiana de Reumatología expresa sus agradecimientos a la industria farmacéutica por el auspicio para la realización de este importante documento guía: Schering-Plough, Wyeth y Abbott.

Referencias

1. 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.
2. Van der Linden SM, Valkenburg HA, de Jongh BM, Cats A. The risk of developing ankylosing spondylitis in HLA-B27 positive individuals. A comparison of relatives of spondylitis patients with the general population. *Arthritis Rheum* 1984; 27: 241-249.
3. Zink A, Listing J, Klindworth C, Zeidler H. The national database of the German Collaborative Arthritis Centres: I. Structure, aims, and patients. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 199-206.
4. 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: 353-358.
5. 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: 429-437.
6. Ward MM. Quality of life in patients with ankylosis spondylitis: a survey of 175 patients. *Arthritis Care Res* 1999; 12: 247-255.
7. Braun J, Pincus T. Mortality, course of disease and prognosis of patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20(suppl 28): S16-22.
8. Bakker C, Hidding A, van der Linder S, van Doorslaer E. Cost effectiveness of group physical therapy compared to individualized therapy for ankylosing spondylitis: a randomised clinical trial. *J Rheumatol* 1994; 21: 264-268.
9. Ward MM. Functional disability predicts total cost in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 223-231.
10. Braun J, Baraliakos X, Golder W et al. Improvement of spinal inflammation in Ankylosing Spondylitis by infliximab therapy as assessed by magnetic resonance imaging using a novel evaluated spinal scoring system. *Arthritis Rheum* 2003; 43: 1126-1136.

11. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondyloarthropathy. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 1218-1227.
12. Gratacos J, Collado A, Filella X et al. Serum Cytokines (IL6, TNF α , IFN γ) in ankylosing spondylitis: a close correlation between serum IL6 and disease activity and severity. *Br J Rheumatol* 1994; 33: 927-931.
13. Rudwaleit M, Siebert S, Yin Z et al. Low T cell production of TNF α , 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.
14. Braun J, Bollow M, Neure L et al. Use of immunohistologic and in situ hybridization techniques in the examination of sacroiliac joint biopsy specimen from patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 499-505.
15. Braun J, Xiang J, Maetzel H et al. Treatment of spondyloarthropathies with antibodies against tumor necrosis factor α : first clinical and laboratory experiences. *Ann Rheum Dis* 2000; 59 (suppl 1): 85-89.
16. Bolow M, Fischer T, ReiBhauer H et al. T cell and macrophages predominate in active sacroiliitis as detected by magnetic resonance imaging in spondyloarthropathies. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 135-140.
17. Sandborn WJ. How future tumor necrosis factor antagonists and other compounds will meet the remaining challenges in crohns disease. *Rev Gastroenterol Disord* 2004; 4 Suppl 3: S25-33.
18. May E, Marker-Hermann E, Wittig BM et al. Identical T cell expansion in the colon mucosa and the synovium of a patient with enterogenic spondyloarthropathy. *Gastroenterology* 2000; 119: 1745-1755.
19. Calabrese LH. Molecular differences in anticytokine therapies. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21: 241-248.
20. Zou JX, Braum J, Sieper J. Immunological basis for the use of TNF α -blocking agents in ankylosing spondylitis and immunological changes during treatment. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20(suppl) 28: S34-S37.
21. Leirisalo-Repo M. Prognosis, course of disease, and treatment of the spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am* 1998; 24: 737-751.
22. Braun J, Sieper J. Therapy of Ankylosing Spondylitis and other spondyloarthritides: establish medical treatment anti TNF α therapy and other novel approaches. *Arthritis Res* 2002; 4: 307-321.
23. 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 Rheum* 2001; 28: 1605-1614.
24. Marzo-Ortega H, McGonagle D, O'Connor P, Emery P. Efficacy of etanercept in the treatment of the enthesal pathology in resistant spondyloarthropathy: a clinical and magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2112-2117.
25. Brandt J, Haibel H, Redding J, Sieper J, Braun J. Treatment of patients with severe Ankylosing Spondylitis with infliximab.-a one year follow up. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2936-2937.
26. Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten A, Burnmester G et al. Long term efficacy and safety of infliximab in the treatment of Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Rheum* 2003; 48(8): 2224-2233.
27. Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Golder W et al. Treatment of active Ankylosing Spondylitis with infliximab: a randomized controlled multicenter trial. *Lancet* 2002; 359: 1187-1193.
28. Davis J, Van der Heijde D, Braun J, Dougados M, Cush J, Clegg D et al. Recombinant human tumor necrosis factor (etanercept) for treating Ankylosing Spondylitis: a randomized trial. *Arthritis Rheum* 2003; 48(11): 3230-3236.
29. D'Agostinho MA, Breban M, Said-Nahal R, Dougados M. Refractory inflammatory heel pain in spondyloarthropathy: a significant response to infliximab documented by ultrasound. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 840-842.
30. Rudwaleit M, Listing J, Brandt J, Braun J, Sieper J. Prediction of a major clinical response (BASDAI 50) to tumor necrosis factor α blockers in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 665-670.
31. Antoni C, Braun J. Side effects of anti-TNF therapy: Current knowledge. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20 (Suppl 28): S152-157.
32. Jordan KM, Arden NK, Doherty M, Bannwarth B, Bijlsma JWJ, Dieppe P et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a task force of the standing committee for international clinical studies including therapeutic trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1145-1155.
33. Brandt J, Haibel H, Redding J et al. Successful short term treatment of severe undifferentiated Spondylo-Arthropathy with the anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody Infliximab. *J Rheumatol* 2002; 29(1): 118-122.
34. Brandt J, Haibel H, Cornely D et al. Successful treatment of active Ankylosing Spondylitis with the anti-Tumor necrosis factor α monoclonal antibody infliximab. *Arth Rheum* 2000; 43(6): 1346-1352.
35. Breban M, Vignon E, Claudepierre P et al. Efficacy of Infliximab in refractory ankylosing spondylitis: results of a six month open-label study. *Rheumatology* 2002; 41: 1280-1285.
36. Kruithof E, Van Den Bosch F, Baeten D et al. Repeated infusions of Infliximab, a chimeric anti-TNF monoclonal antibody, in patients with active spondyloarthropathy: one year follow up *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 207-212.
37. Stone M, Solonem D, Lax M et al. Clinical and imaging correlates of response to treatment with infliximab In patients with Ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2001; 28 (7): 1605-1613.
38. Santos P, Londoño J, Vélez P et al. Eficacia y seguridad del Infliximab en una cohorte de pacientes Colombianos con espondiloartropatías. *Rev Col Reum* 2003; 10 (4): 293-301.
39. Temekonidis T, Alamanos Y, Nikas SN et al. Infliximab Therapy in patients with Ankylosing Spondylitis: an open Label 12 month study. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1218-1220.
40. Braun J, Brandt J, Listing J et al. Long-term efficacy and safety of Infliximab in the treatment of Ankylosing Spondylitis *Arth Rheum* 2003; 48(8): 2224-2233.
41. Braun J, Brandt J, Zink A et al. Treatment of active Ankylosing spondylitis with infliximab: a randomized controlled multicentre trial. *The Lancet* 2002; 359: 71-77.
42. Van Den Bosch F, Kruithof E, Baeten D et al. Randomized double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to TNF (Infliximab) versus placebo in active spondyloarthropaty. *Arthritis Rheum* 2002; 46(3): 755-765.

43. Cañete JD, Pablos JL, Sanmartí R, Mallofré C, Marsal S, Maymó J et al. Antiangiogenic Effects of Anti-Tumor Necrosis Factor α Therapy With Infliximab in Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1636-1641.
44. Van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, Sieper J, DeWoody K, Williamson P, Braun J et al. Efficacy and Safety of Infliximab in Patients With Ankylosing Spondylitis: Results of a Randomized, Placebo-Controlled Trial (ASSERT). *Arthritis Rheum* 2005; 52: 582-591.
45. Davis JC Jr, Van Der Heijde D, Braun J, Dougados M, Cush J, Clegg DO et al. Enbrel Ankylosing Spondylitis Study Group. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 3230-3236.
46. Gorman JD, Sack KE, Davis JC Jr. Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor alpha. *N Engl J Med* 2002; 346: 1349-1356.
47. Brandt J, Khariousov 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(6): 1667-1675.
48. Efficacy of etanercept in the treatment of the enthesal pathology in resistant spondylarthropathy: a clinical and magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum*. 2001; 44: 2112-2117.
49. 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(2): 302-304.
50. Mease PJ, GoVe BS, Metz J, Vanderstoep A, Finck B, Burge DJ. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. *Lancet* 2000; 356: 385-390.
51. Mease PJ. Cytokine blockers in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: iii37-iii40.
52. Mease PJ, Goffe BS, Metz J et al. Enbrel (etanercept) in patients with psoriatic arthritis and psoriasis [Abstract]. *Arthritis Rheum* 2000; 43 (suppl): S403.
53. Mease PJ, Goffe BS, Metz J et al. Enbrel (etanercept) in patients with psoriatic arthritis and psoriasis [Abstract]. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 146.
54. Mease P, Kivitz A, Burch F et al. Improvement in disease activity in patients with psoriatic arthritis receiving etanercept (Enbrel): results of a phase 3 multicenter clinical trial [Abstract]. *Arthritis Rheum* 2001; 44(suppl): S90.
55. Schnarr S, Kuipers JG, Zeidler H. Anti-tumor necrosis factor alpha therapy in undifferentiated spondyloarthropathy. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20 (suppl. 28): S126-S129.
56. Weaver AL. Differentiating the new Rheumatoid Arthritis Biologic Therapies. *J Clin Rheumatol* 2003; 9: 99-114.
57. Vásquez-Del MM, García-González A, Muñoz-Valle JF et al. Interleukin 1 beta, IL-10, tumor necrosis factor alpha, and cellular proliferation index in peripheral blood mononuclear cells in patients with Ankylosing Spondylitis. *J Rheumatol* 2002; 29: 522-526.
58. Tan AL, Marzo-Ortega H, O'connor P, Fraser A, Emery P, McGonagle D. Efficacy of Anakinra in Active Ankylosing Spondylitis. A Clinical and Magnetic Resonance Imaging Study. *Ann Rheum Dis* 2004; 63(9): 1041-1045.
59. Haibel H, Brandt H, Baraliakos X et al. Adalimumab in the treatment of active ankylosing spondylitis: Results of an Open-Label, 52-week trial. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: (Suppl III): 316.
60. Gladman DD, Mease PJ, Emery P et al. Adalimumab treatment effects on quality of life in patients with psoriatic arthritis: Results from ADEPT. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: (Suppl III): 317.
61. Mease PJ, Sharp JP, Ory P et al. Adalimumab treatment effects on radiographic progression of joint disease in patients with psoriatic arthritis: Results from ADEPT. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: (Suppl III): 320.
62. Kavanaugh AF, Ritchlin CT, Malaise MG et al. Adalimumab treatment with and without Methotrexate in patients with moderate to severe psoriatic arthritis: Results from ADEPT. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: (Suppl III): 325.
63. Joven BE, Almodóvar R, Galindo M et al. Could antiTNF alpha therapy modify the tuberculin PPD response? [abstract]. *Arthritis and Rheumatism* 2003; 48 (suppl): S232.
64. Furst DE, Cush J, Kaufmann S et al. Preliminary guidelines for diagnosis and treating tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis in immunosuppressive trials or being treated with biological agents. *Ann Rheum Dis* 2002; 61 (Suppl 2): ii62.
65. Elkayam O, Caspi Dan, Reitblatt T, Charboneau D, Rubins J. The effect of tumor necrosis factor blockade on the response to pneumococcal vaccination in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Sem in Arthritis and Rheumatism* 2004; 33: 283-288.
66. Scheifele D. Using vaccine responses to plumb the immunologic consequences of tumor necrosis factor blockade with etanercept. *J Rheumatol* 2004; 31: 1238-1240.