

Eficacia de los anti-TNF α en la espondilitis anquilosante

Se realizó una revisión sistemática para evaluar la eficacia de los anti-TNF α en la espondilitis anquilosante (EA).

Criterios de selección de estudios:

Se seleccionaron únicamente ensayos clínicos, aunque con cualquier grado de calidad, en los que al menos un grupo estuviera formado por pacientes con espondilitis anquilosante y en los que se midiera el efecto del tratamiento sobre síntomas axiales (BASDAI, BASFI, medidas antropométricas, EVAs).

Estrategia de búsqueda:

Se diseñó una estrategia de búsqueda (ver anexo al final del texto) y se revisaron las siguientes bases de datos bibliográficas:

- Medline (hasta Octubre 2008)
- Embase (hasta Octubre 2008)
- Cochrane Central (hasta Octubre 2008).

Resultados:

De la estrategia se obtuvieron 220 títulos. El número final de estudios incluidos fue de 23. Se recuperaron otros 3 artículos por búsqueda secundaria, siendo al final un total de 26 artículos.

Tras la lectura de los 26 artículos:

- Cumplían los criterios de inclusión 13 artículos (ver tabla estudios incluidos)
 - Dos de búsqueda secundaria. Uno de ellos en forma de resumen, cuyos datos se habían usado en la revisión sistemática de Mc Leod 2007.
 - Los 11 restantes de la búsqueda bibliográfica.
- Se excluyeron 13 (ver tabla con motivos de exclusión).

En ocasiones se publicaban los resultados de un mismo ensayo en 2 artículos. El resumen total del número de ensayos y artículos se desglosa a continuación:

Etanercept: (6 artículos)

- 5 ensayos clínicos, que correspondían a un total de 6 artículos
 - 4 ensayos frente a placebo 4 artículos
 - 1 ensayo con dos dosis distintas de etanercept vs placebo (descrito en 2 artículos)

Infliximab: (3 artículos)

- 3 ensayos clínicos
 - 2 ensayos vs placebo.
 - 1 ensayo infliximab + placebo vs infliximab + metotrexato

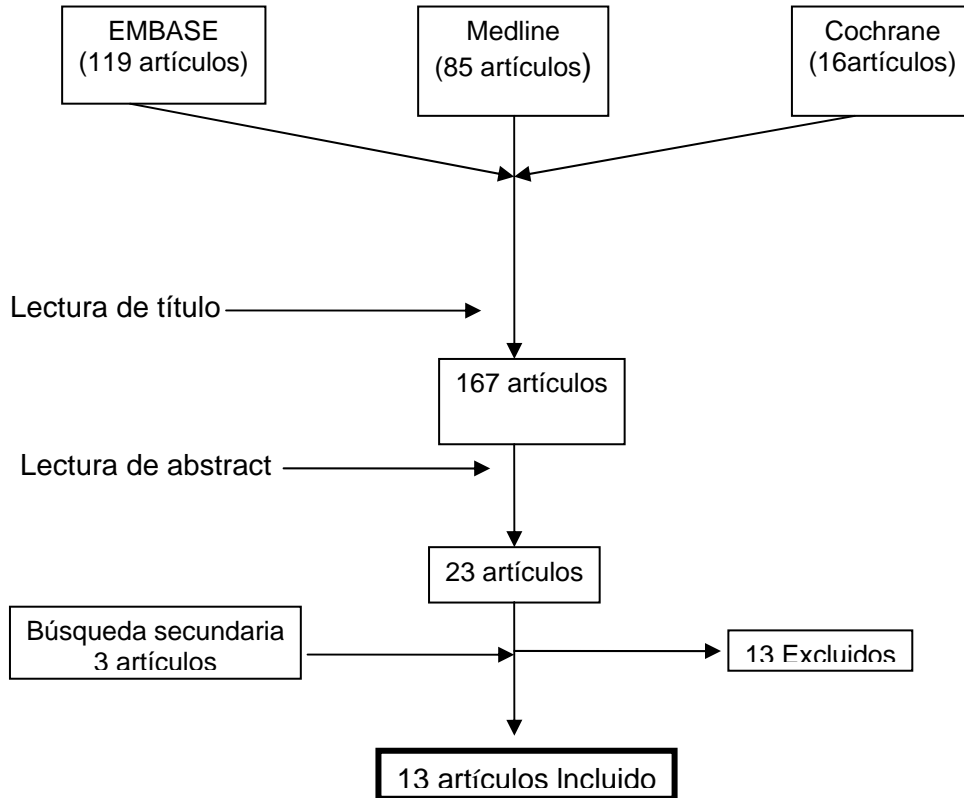
Adalimumab: (3 artículos)

- 2 ensayos vs placebo (uno de ellos en forma de abstract)
 - Un ensayo con 2 artículos

Un metaanálisis: (1 artículo):

- Que incluía los dos ensayos de adalimumab, 5 de etanercept y 2 de infliximab.
- No se incluían los estudios de dosis distintas de etanercept ni el ensayo de infliximab + placebo vs infliximab + metotrexato encontrados en nuestra revisión por ser el metaanálisis previo a la publicación de estos dos estudios.
- Incluía un artículo de adalimumab en forma de abstract (datos obtenidos de laboratorio) (incluido en revisión)

Tabla de flujo:



Estudios Etanercept:

Los estudios incluían un total de 795 pacientes con una edad media alrededor de 40 años, una duración media de la enfermedad entre 10-15 años, un porcentaje de varones entre 70-80% y B27+ de 85-90%.

La calidad de los ensayos según la escala de Jadad es buena, obteniendo las siguientes puntuaciones: un ensayo calidad 3, dos ensayos calidad 4 y dos ensayos calidad 5.

En 3 de los ensayos frente a placebo se evaluaban variables primarias validadas como BASDAI 50, y ASAS20, observándose mejoría significativa en todos los casos. El estudio de Gorman 2002 evaluaba variables no validadas, con mejoría significativa (ver tabla con medidas de resultados). El otro ensayo era un estudio de no inferioridad de 2 posologías de etanercept, 25 mg 2 veces semanas, y 50 mg una vez a la semana vs placebo que concluía que las 2 dosis de etanercept eran comparables en la respuesta clínica y significativamente mejores que placebo. Este mismo estudio demostraba en otro artículo una mejoría significativa en medidas de calidad de vida (SF-36 y EuroQOL-5D), en ambas formulaciones respecto a placebo.

Estudios Infliximab:

Los estudios incluían un total de 391 pacientes con una edad media alrededor de 40 años, una duración media de la enfermedad entre 8-16 años, y un porcentaje de varones entre 65-90% y un B27+ de 85-90%.

La calidad de los ensayos según la escala de Jadad es de moderada a buena, obteniendo las siguientes puntuaciones: dos ensayos calidad 3 y un ensayo calidad 5.

Dos de los ensayos eran frente a placebo el más grande (Van der Heijde 2005 ASSERT) tenía como variable de desenlace primaria ASAS20, objetivándose mejoría en esta variable así como en otras variables secundarias (ver tabla resultados). Se publicó asimismo otro artículo de este mismo ensayo (Braun 2007), que evaluaba medidas de calidad de vida SF-36 y EuroQOL-5 con mejoría significativa respecto a placebo. El otro ensayo clínico (Braun 2002), tenía como variable de resultado primaria la mejoría el BASDAI 50, siendo la mejoría significativa respecto al grupo placebo, al igual que en otras variables estudiadas (ver tabla resultados).

El otro ensayo comparaba infliximab con infliximab más metotrexato, no objetivándose diferencias significativas entre grupos (ver tabla resultados).

Estudios adalimumab:

Los estudios incluían un total de 397 pacientes, con una edad media alrededor de 40 años, una duración media de la enfermedad entre 10-15 años, y un porcentaje de varones entre 75-80% y un B27+ de 80% (solo datos de un estudio).

La calidad solo pudo ser evaluada en un ensayo Van der Heijde 2006 (ATLAS), con una puntuación de 3. En el otro no se pudo calcular pues sólo se dispone en formato de abstract (si usamos los datos del metaanálisis de McLeod 2007 tendría una calidad de 2).

Se encontraron 2 ensayos de adalimumab, uno en forma de abstract, que estaba incluido en el metaanálisis de McLeod 2007 (de donde se han recogido los datos). El ensayo publicado Van der Heijde 2006 (ATLAS), tenía como variable primaria el ASAS20 a las 12 semanas. Se objetivó mejoría significativa en esta variable así como en otras variables secundarias (ver tabla de resultados). Un segundo artículo sobre este mismo ensayo, demostró la eficacia de adalimumab sobre medidas de calidad de vida como SF-36 y AsQOL.

El estudio de MacLeod 2007 incluía 9 estudios de esta revisión: Brandt 2002, Braun 2002, Calin 2004, Gorman 2002, Van der Heijde 2005, Van der Heijde 2006 (ATLAS), Davis 2003, Maksymowych 2005 y datos parciales de Van der Heijde 2006 (nº 9 de incluidos). Este estudio realiza una revisión sistemática y una evaluación económica de los anti-TNF α en la EA, en el desarrollo de la revisión realiza así mismo comparaciones indirectas entre fármacos. Las conclusiones de esta revisión sistemática son:

- Etanercept, adalimumab e infliximab son eficaces a corto plazo, 12-24 semanas, en pacientes con EA (mejoría clínica y estadísticamente significativa)
- No hay estudios cara a cara y los datos de las comparaciones indirectas no permiten identificar diferencias significativas entre los tres fármacos
- Esta revisión sistemática realiza recomendaciones para investigar sobre el tratamiento con anti-TNF α en la EA:
 - ¿Se precisa tratamiento continuo con anti-TNF α ?
 - ¿Se pueden realizar titulaciones a la alza o a la baja?
 - ¿Pueden usarse para tratamiento continuo vs brotes de actividad de la enfermedad?
 - ¿Cuál debe ser la secuencia de tratamiento en pacientes con E.A?
 - ¿Qué tratamiento debe ser considerado de primera línea?
 - ¿Si falla un anti-TNF α , deben probarse secuencialmente los otros?
 - ¿Si se produce una pérdida de eficacia de uno de los anti-TNF, habiéndose producido una respuesta inicial debe intentarse el cambio a otro?
 - ¿Cuál es el papel de los AINE cuando se prescribe un anti-TNF α ?

Se muestran a continuación tablas del metaanálisis realizado en esta revisión sistemática.

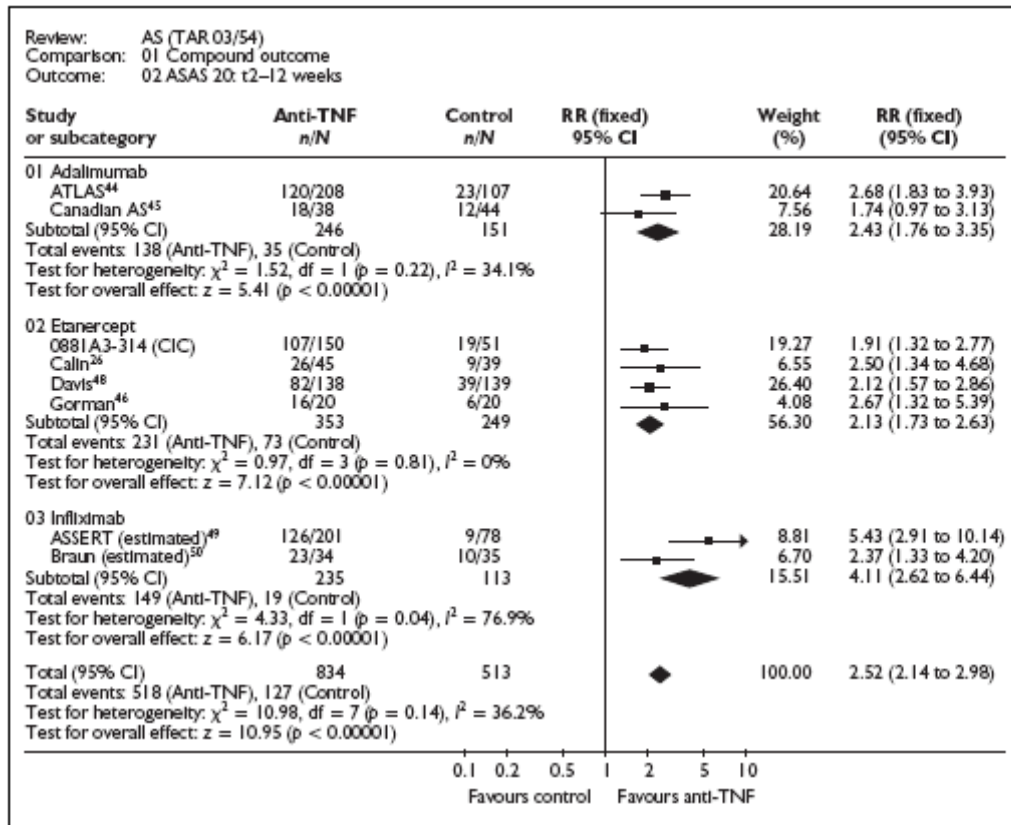


FIGURE 1 Meta-analysis: composite binary outcomes ASAS 20 at 12 weeks

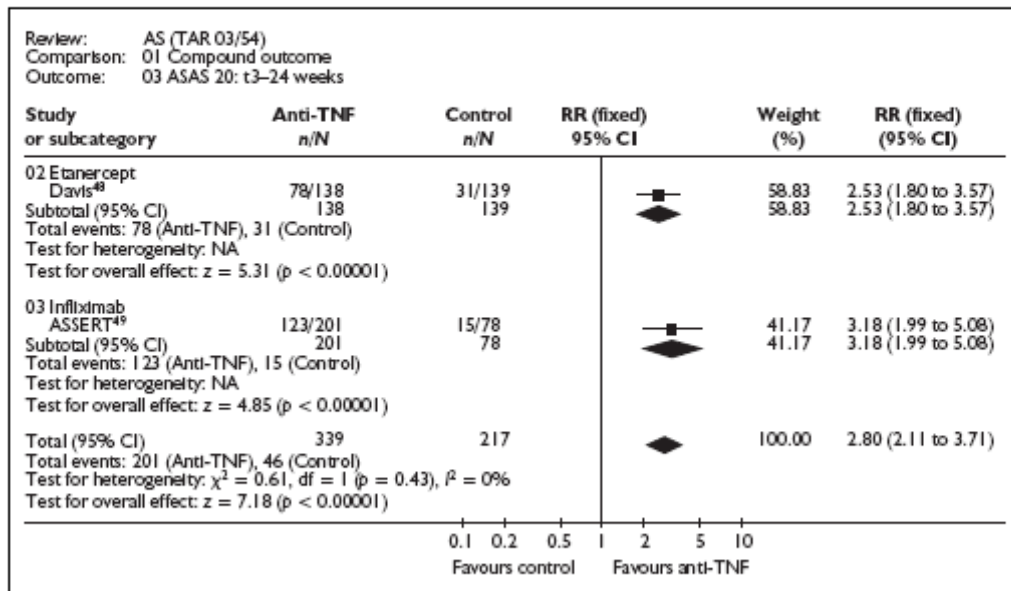


FIGURE 2 Meta-analysis: composite binary outcomes ASAS 20 at 24 weeks. NA, not applicable.

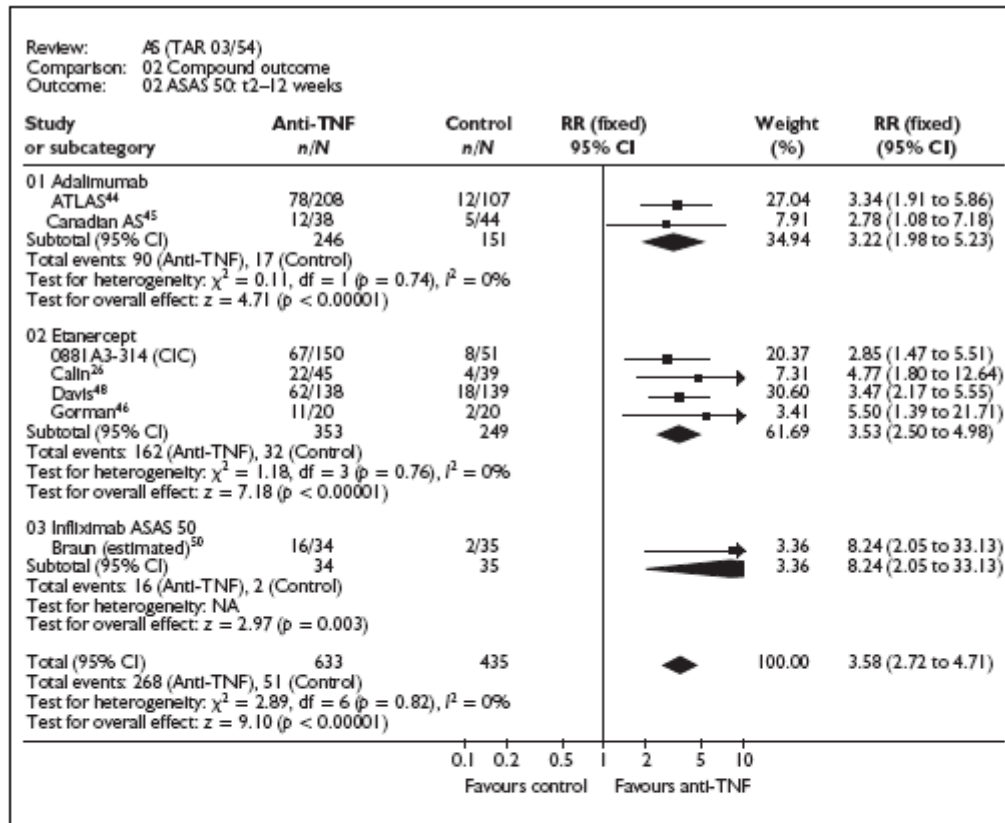


FIGURE 3 Meta-analysis: composite binary outcomes ASAS 50 at 12 weeks

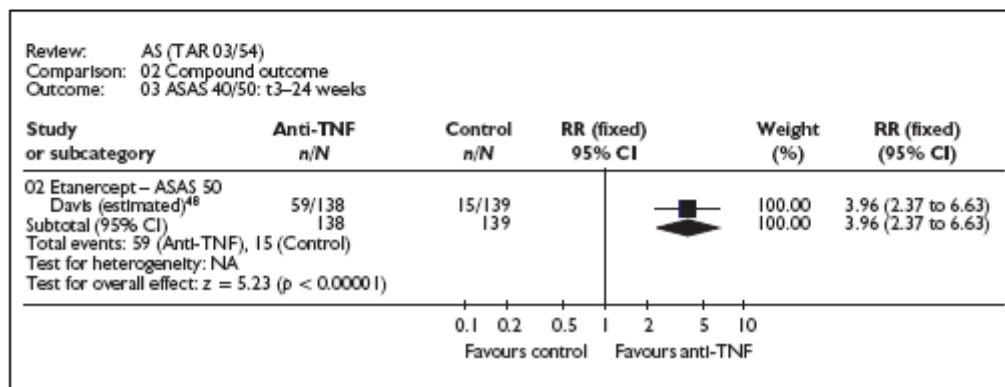


FIGURE 4 Meta-analysis: composite binary outcomes ASAS 50 at 24 weeks. Estimated: rates of ASAS response interpreted from graphs.

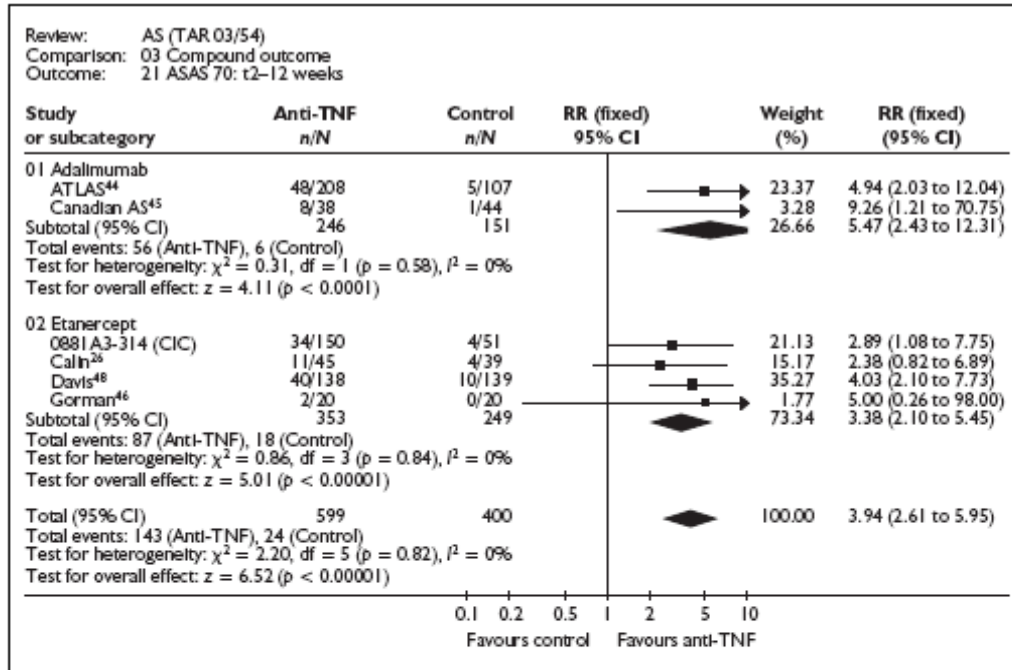


FIGURE 5 Meta-analysis: composite binary outcomes ASAS 70 at 12 weeks

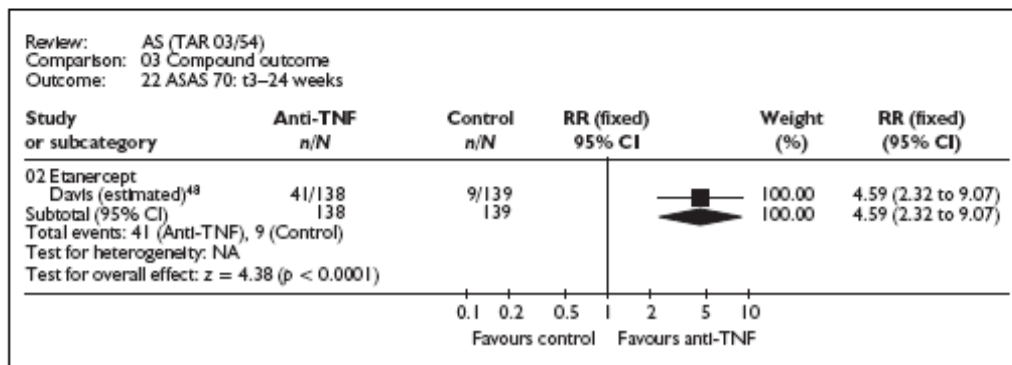


FIGURE 6 Meta-analysis: composite binary outcomes ASAS 70 at 24 weeks. Estimated: rates of ASAS response interpreted from graphs.

Artículos incluidos:

1. Brandt, J., A. Khariouzov, et al. (2003). "Six-month results of a double-blind, placebo-controlled trial of etanercept treatment in patients with active ankylosing spondylitis." *Arthritis Rheum* 48(6): 1667-75.
2. Braun, J., J. Brandt, et al. (2002). "Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial." *Lancet* 359(9313): 1187-93.
3. Braun, J., N. McHugh, et al. (2007). "Improvement in patient-reported outcomes for patients with ankylosing spondylitis treated with etanercept 50 mg once-weekly and 25 mg twice-weekly." *Rheumatology (Oxford)* 46(6): 999-1004.
4. Calin, A., B. A. Dijkmans, et al. (2004). "Outcomes of a multicentre randomised clinical trial of etanercept to treat ankylosing spondylitis." *Ann Rheum Dis* 63(12): 1594-600.
5. Davis, J. C., Jr., D. Revicki, et al. (2007). "Health-related quality of life outcomes in patients with active ankylosing spondylitis treated with adalimumab: results from a randomized controlled study." *Arthritis Rheum* 57(6): 1050-7.
6. Gorman, J. D., K. E. Sack, et al. (2002). "Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor alpha." *N Engl J Med* 346(18): 1349-56.
7. Marzo-Ortega, H., D. McGonagle, et al. (2005). "Infliximab in combination with methotrexate in active ankylosing spondylitis: a clinical and imaging study." *Ann Rheum Dis* 64(11): 1568-75.

| |
|---|
| 8. McLeod, C., A. Bagust, et al. (2007). "Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review and economic evaluation." Health Technol Assess 11(28): 1-158, iii-iv. |
| 9. van der Heijde, D., J. C. Da Silva, et al. (2006). "Etanercept 50 mg once weekly is as effective as 25 mg twice weekly in patients with ankylosing spondylitis." Ann Rheum Dis 65(12): 1572-7. |
| 10. van der Heijde, D., B. Dijkmans, et al. (2005). "Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT)." Arthritis Rheum 52(2): 582-91. |
| 11. van der Heijde, D., A. Kivitz, et al. (2006). "Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial." Arthritis Rheum 54(7): 2136-46. |
| 12. Davis JC Jr, Van Der Heijde D, Braun J, Dougados M, Cush J, Clegg DO, Kivitz A, Fleischmann R, Inman R, Tsuji W; Enbrel Ankylosing Spondylitis Study Group (2003) Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial. . Arthritis Rheum 48(11):3230-6. * |
| 13. Maksymowych WP, Rahman P, Keystone E, Wong R, Inman R. Efficacy of adalimumab in active ankylosing spondylitis (AS) – results of the Canadian AS study. Arthritis Rheum 2005;52:505* |

*literatura gris no encontrado en revisión

Artículos excluidos:

| Artículo | Motivo de exclusión |
|--|---|
| 1. Braun, J., X. Baraliakos, et al. (2005). "Persistent clinical response to the anti-TNF-alpha antibody infliximab in patients with ankylosing spondylitis over 3 years." Rheumatology (Oxford) 44(5): 670-6. T | Estudio de seguimiento a 3 años del ensayo de Braun 2002 |
| 2. Braun, J., X. Baraliakos, et al. (2008). "Persistent clinical efficacy and safety of anti-tumour necrosis factor alpha therapy with infliximab in patients with ankylosing spondylitis over 5 years: evidence for different types of response." Ann Rheum Dis 67(3): 340-5. | Estudio de seguimiento a 5 años del ensayo de Braun 2002 |
| 3. Braun, J., J. Brandt, et al. (2003). "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 48(8): 2224-33. | Estudio de seguimiento a 1 año del ensayo de Braun 2002 |
| 4. Braun, J., J. Brandt, et al. (2005). "Two year maintenance of efficacy and safety of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis." Ann Rheum Dis 64(2): 229-34. | Estudio de seguimiento a 2 años del ensayo de Braun 2002 |
| 5. Dougados, M., M. P. Luo, et al. (2008). "Evaluation of the patient acceptable symptom state as an outcome measure in patients with ankylosing spondylitis: data from a randomized controlled trial." Arthritis Rheum 59(4): 553-60. | Subestudio de del ATLAS no aporta nuevos datos. Evalua situación sintomática aceptable para el paciente |
| 6. Haibel, H., I. H. Song, et al. (2008). "Multicenter open-label study with infliximab in active ankylosing spondylitis over 28 weeks in daily practice." Clin Exp Rheumatol 26(2): 247-52. | Es un estudio abierto |
| 7. Lambert RG, Salonen Det al (2007). Adalimumab significantly reduces both spinal and sacroiliac joint inflammation in patients with ankylosing spondylitis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled STUDY Arthritis Rheum. Dec;56(12):4005-14** | Es un ensayo pero solo dan datos radiológicos de un ensayo clínico que esta en forma de resumen |
| 8. Perez-Guijo, V. C., A. R. Cravo, et al. (2007). "Increased efficacy of infliximab associated with methotrexate in ankylosing spondylitis." Joint Bone Spine 74(3): 254-8. | Ensayo abierto prospectivo. No RCT !9 pacientes |

| | |
|---|--|
| 9. Rejon, E., M. D. Gimenez, et al. (2004). "Therapeutic efficacy and safety of multiple intravenous infusions of infliximab in refractory ankylosing spondylitis patients with axial involvement." Scand J Rheumatol 33(5): 323-6. | Estudio abierto. No RCT. 9 pacientes |
| 10. Stone, M., D. Salonen, et al. (2001). "Clinical and imaging correlates of response to treatment with infliximab in patients with ankylosing spondylitis." J Rheumatol 28(7): 1605-14. | Estudio abierto. No RCT. 18 pacientes |
| 11. Temekonidis, T. I., Y. Alamanos, et al. (2003). "Infliximab therapy in patients with ankylosing spondylitis: an open label 12 month study." Ann Rheum Dis 62(12): 1218-20. | Estudio abierto. No RCT. 18 pacientes |
| 12. van der Heijde, D., A. L. Pangan, et al. (2008). "Adalimumab effectively reduces the signs and symptoms of active ankylosing spondylitis in patients with total spinal ankylosis." Ann Rheum Dis 67(9): 1218-21. | Dan datos de un subgrupo del ATLAS en pacientes con anquilosis total |
| 13. Venetsanopoulou, A. I., P. V. Voulgari, et al. (2007). "Persistent clinical response of infliximab treatment, over a 4-year period in ankylosing spondylitis." Rheumatol Int 27(10): 935-9. | Estudio abierto de seguimiento a 4 años 25 pacientes |

** Literatura gris no encontrada en revisión

Tabla de evidencia:

Estudios de ETANERCEPT:

| Estudio | Población de estudio | Intervenciones | Medidas de resultado | Calidad | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--|---|---------|-------------------|----------------|--------------|--------------------|----------------|----------------|------------------|----|----|------------|------|------|--|---|---------|
| <p>Brandt 2003, ensayo clínico randomizado, multicentrico, doble ciego, controlado con placebo</p> <p>Duración total estudio 24 semanas. A la semana 6 pacientes PCB iniciaron ETA 12 semanas</p> <p>Financiación: Wyeth, Ministerio alemán de investigación</p> | <p>Criterios inclusión: EA (Criterios Nueva York modificados) y enfermedad activa (BASDAI ≥ 4 más dolor axial ≥ 4)</p> <p>Criterios exclusión: TBC tres años previos, historia de proceso linfoproliferativo/tumoral en los 5 años previos, esclerosis múltiple o enfermedad relacionada</p> <p>Tratamientos concomitantes Suspensión de FAME y corticoides 4 semanas antes</p> <p>Características pacientes (sin diferencias entre grupos)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>ETA</th> <th>PCB</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Edad media (años)</td> <td>39,8\pm9,1</td> <td>32\pm7,5</td> </tr> <tr> <td>Duración EA (años)</td> <td>14,9\pm8,3</td> <td>11,4\pm8,8</td> </tr> <tr> <td>Sexo (% varones)</td> <td>71</td> <td>75</td> </tr> <tr> <td>B 27 + (%)</td> <td>85,7</td> <td>93,8</td> </tr> </tbody> </table> | | ETA | PCB | Edad media (años) | 39,8 \pm 9,1 | 32 \pm 7,5 | Duración EA (años) | 14,9 \pm 8,3 | 11,4 \pm 8,8 | Sexo (% varones) | 71 | 75 | B 27 + (%) | 85,7 | 93,8 | <p>33 pacientes. PCB n=17 ETN n=16.</p> <p>Dosis: ETN 25mg/ 2 veces semana</p> | <p>Objetivos primarios: Mejoría BASDAI 50%</p> <p>Objetivos secundarios: BASFI, BASMI, ASAS20% y remisión parcial, SF-36, PCR y VSG, Tiempo de recidiva tras suspensión de ETA (en pacientes con mejoría BASDAI de al menos 20%): tiempo entre suspensión de etanercept y primera visita con aumento de BASDAI en al menos 2 puntos</p> <p>Valoración radiológica: BASRI-s. En 87% pacientes (87%)</p> | JADAD 4 |
| | ETA | PCB | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Edad media (años) | 39,8 \pm 9,1 | 32 \pm 7,5 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Duración EA (años) | 14,9 \pm 8,3 | 11,4 \pm 8,8 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Sexo (% varones) | 71 | 75 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| B 27 + (%) | 85,7 | 93,8 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>Braun 2007. Financiación: Wyeth</p> | <p>Mismo estudio que Van der Heijde. Ann Rheum Dis 65(12): 1572-7.</p> <p>Analizan otras variables</p> <p>Mismas características que dicho estudio</p> | | <p>Objetivos: EuroQOL-5D. BASFI. BASDAI (item fatiga) SF-36</p> | JADAD 3 | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>Calin 2004, ensayo clínico randomizado, multicentrico, doble ciego, controlado con placebo, de 12 semanas</p> <p>Financiación: Wyeth</p> | <p>Criterios inclusión: EA (Criterios Nueva York modificados) y enfermedad activa: Inflamación espinal ≥ 3 y al menos dos de los siguientes variables con un valor ≥ 3 (dolor lumbar, VGP y función física.</p> <p>Criterios exclusión: anquilosis completa, uso previo anti-TNFα, FAME excepto(HCQ, SSZ, MTX), uso de múltiple AINE, dosis de prednisona > 10 mg</p> <p>Tratamientos concomitantes: Se permitía uso de MTX, SSZ, HCQ Se estratificaron los pacientes en base uso DMARDs. Permitido uso de AINE o corticoides sin cambio las 2</p> | <p>84 pacientes. PCB n=45 ETA n=39.</p> <p>Dosis: ETA 25mg/ 2 veces semana</p> | <p>BASDAI BASFI VGP ,Dolor axial y dolor nocturno ASAS 20, 50 y 70%. Inflamación axial: -Duración rigidez matutina. -Intensidad de rigidez matutina VSG y PCR. Metrología: -Schober. -Expansión torácica.</p> | JADAD 4 | | | | | | | | | | | | | | | |

| | <p>semanas previas No se hizo screening de TBC.</p> <p>Características pacientes</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>ETN</th> <th>PCB</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Edad media (años)</td> <td>45,3±9,5</td> <td>40,7±11,4</td> </tr> <tr> <td>Duración EA (años)</td> <td>15±8,8</td> <td>9,7±8,2</td> </tr> <tr> <td>Sexo (% varones)</td> <td>80</td> <td>77</td> </tr> <tr> <td>B27 + (%)</td> <td>No datos</td> <td>No datos</td> </tr> </tbody> </table> <p>No existían diferencias significativas en características demográficas excepto en:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Edad media 5 años mayor grupo ETN. - Duración enfermedad 5 años mayor grupo ETN - Valores PCR más altos grupo ETN | | ETN | PCB | Edad media (años) | 45,3±9,5 | 40,7±11,4 | Duración EA (años) | 15±8,8 | 9,7±8,2 | Sexo (% varones) | 80 | 77 | B27 + (%) | No datos | No datos | | <p>-Occipucio-pared.</p> <p>Objetivos primarios: ASAS 20%</p> <p>Objetivos secundarios: ASAS 50 y 70% y resto de variables</p> | | | | | | | | | | |
|---|---|-----------|-----|-----|-------------------|----------|-----------|--------------------|--------|---------|------------------|----|----|------------|----------|----------|---|---|-------------------|------------------------------|-----------------|--------|--|------|--|----------------------------|--|----------------|
| | ETN | PCB | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Edad media (años) | 45,3±9,5 | 40,7±11,4 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Duración EA (años) | 15±8,8 | 9,7±8,2 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Sexo (% varones) | 80 | 77 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| B27 + (%) | No datos | No datos | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>Gorman 2002, ensayo clínico randomizado, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, de 4 meses</p> <p>Financiación: NIH e Immunex</p> | <p>Criterios inclusión: EA (Criterios Nueva York modificados) y enfermedad activa a pesar del tratamiento: dolor lumbar inflamatorio, rigidez matutina > 45 minutos. Actividad moderada valorada pacientes en una escala 5 puntos (1 no, y 5 muy severa) y médico (0-10) (moderada mayor de 4).</p> <p>Criterios exclusión: anquilosis completa, cáncer, historia de infección reciente, enfermedad grave a nivel hepático, renal, neurológico, hematológica.</p> <p>Tratamientos concomitantes: Se permitía uso de fármacos prescritos para EA sin cambios en 4 semanas previas (AINE, corticoides orales, oro inyectable ≤50 mg/mes, MTX≤20 mg/semana y SSZ≤3 gr/día)</p> <p>Características pacientes</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>ETA</th> <th>PCB</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Edad media (años)</td> <td>38±10</td> <td>39±10</td> </tr> <tr> <td>Duración EA (años)</td> <td>15±10</td> <td>12±9</td> </tr> <tr> <td>Sexo (% varones)</td> <td>65</td> <td>90</td> </tr> <tr> <td>B 27 + (%)</td> <td>95</td> <td>90</td> </tr> </tbody> </table> <p>No existían diferencias significativas en características demográficas excepto que en grupo ETN:</p> <ul style="list-style-type: none"> - valores SF-36 basales en función física y niveles medios de hemoglobina más bajos. | | ETA | PCB | Edad media (años) | 38±10 | 39±10 | Duración EA (años) | 15±10 | 12±9 | Sexo (% varones) | 65 | 90 | B 27 + (%) | 95 | 90 | <p>N=40</p> <p>Grupo ETN n=20 Grupo PCB n=20</p> <p>Dosis: ETN 25mg/ 2 veces semana</p> | <p>Duración rigidez matutina (en minutos), dolor axial nocturno (0-100), BASFI, índice funcional de Dougados, VGP, VGM, entesis (índice Newcastle), SF-36, VSG, PCR, metrología (expansión torácica, Schober modificado, occipucio pared)</p> <p>Objetivos primarios: Respuesta al tratamiento Mejoría ≥ 20% en al menos 3 de las siguientes variables:</p> <table border="0"> <tr> <td>-Rigidez matutina</td> <td rowspan="2">} Al menos 1 de dos primeros</td> </tr> <tr> <td>-Dolor nocturno</td> </tr> <tr> <td>-BASFI</td> <td></td> </tr> <tr> <td>-VGP</td> <td></td> </tr> <tr> <td>-Articulaciones inflamadas</td> <td></td> </tr> </table> <p>Objetivos secundarios: VGP, Metrología, entesis, VSG, PCR.</p> | -Rigidez matutina | } Al menos 1 de dos primeros | -Dolor nocturno | -BASFI | | -VGP | | -Articulaciones inflamadas | | <p>JADAD 5</p> |
| | ETA | PCB | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Edad media (años) | 38±10 | 39±10 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Duración EA (años) | 15±10 | 12±9 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Sexo (% varones) | 65 | 90 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| B 27 + (%) | 95 | 90 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| -Rigidez matutina | } Al menos 1 de dos primeros | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| -Dolor nocturno | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| -BASFI | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| -VGP | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| -Articulaciones inflamadas | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| | - mayor probabilidad de recibir corticoides, FAME o ambos o más de una medicación. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|---|--|---|---------|-----|-------------------|---------------|-----------------|-----------------|--------------------|-------------|--------------|---------------|------------------|------|----|------|---------|----------|----------|----------|---|---|---------|
| <p>van der Heijde 2006, ensayo clínico multicentrico, randomizado, doble ciego, controlado con placebo, de 12 semanas</p> <p>Estudio de no inferioridad</p> <p>Financiación: Wyeth</p> | <p>Criterios Nueva York modificados.</p> <p>Criterios inclusión EA (Criterios Nueva York modificados) y enfermedad activa: duración rigidez matutina ≥ 3 (EVA) y al menos dos de los siguientes variables con un valor ≥ 3 (dolor lumbar total y nocturno, VGP, BASFI)</p> <p>Criterios exclusión: anquilosis completa, uso previo anti-TNFα, HTA no controlada, angina, ICC, enfermedad pulmonar grave, cáncer, enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central, infección grave.</p> <p>Tratamientos concomitantes</p> <p>Permitido uso previo de FAME (HCQ, SSZ, MTX), a dosis estables 4 semanas antes de randomización, AINE y corticoides orales a dosis estables ≤ 10 mg las 2 semanas previas a la randomización.</p> <p>Características pacientes</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>ETA 50</th> <th>ETA 25</th> <th>PCB</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Edad media (años)</td> <td>41,5\pm11</td> <td>39,8\pm10,7</td> <td>40,1\pm10,9</td> </tr> <tr> <td>Duración EA (años)</td> <td>9\pm8,7</td> <td>10\pm9,1</td> <td>8,5\pm6,8</td> </tr> <tr> <td>Sexo (% varones)</td> <td>69,7</td> <td>76</td> <td>78,4</td> </tr> <tr> <td>B27 (%)</td> <td>No datos</td> <td>No datos</td> <td>No datos</td> </tr> </tbody> </table> <p>No diferencias significativas en características demográficas excepto en historia de EII 3,2 %grupo ETN 50, 0% ETN 25, 7,8% PCB.</p> | | ETA 50 | ETA 25 | PCB | Edad media (años) | 41,5 \pm 11 | 39,8 \pm 10,7 | 40,1 \pm 10,9 | Duración EA (años) | 9 \pm 8,7 | 10 \pm 9,1 | 8,5 \pm 6,8 | Sexo (% varones) | 69,7 | 76 | 78,4 | B27 (%) | No datos | No datos | No datos | <p>n=361</p> <p>Grupo ETN 50/sem n =155</p> <p>Grupo ETN 25/ 2 veces sem n =150</p> <p>Grupo PCB n=51</p> | <p>Objetivos primarios:</p> <p>ASAS 20 a semana 12</p> <p>Objetivos secundarios:</p> <p>ASAS40</p> <p>ASAS5/6</p> <p>Remisión parcial</p> <p>Tiempo para remisión parcial</p> <p>BASDAI</p> <p>BASFI</p> <p>VGP</p> <p>VGM</p> <p>Dolor axial y dolor nocturno</p> <p>Metrología:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Schober modificado -Expansión torácica -Occipucio-pared <p>Articulaciones (70) no indica si dolor o inflamación</p> <p>PCR</p> | JADAD 3 |
| | ETA 50 | ETA 25 | PCB | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Edad media (años) | 41,5 \pm 11 | 39,8 \pm 10,7 | 40,1 \pm 10,9 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Duración EA (años) | 9 \pm 8,7 | 10 \pm 9,1 | 8,5 \pm 6,8 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Sexo (% varones) | 69,7 | 76 | 78,4 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| B27 (%) | No datos | No datos | No datos | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>Davis 2003, ensayo clínico multicentrico, randomizado, doble ciego, controlado con placebo, de 24 semanas</p> <p>Financiación: inmunes Corporation (Amgen)</p> | <p>Criterios inclusión: EA (Criterios Nueva York modificados) y enfermedad activa: rigidez matutina ≥ 3mm, y al menos 2 de las siguientes con un valor ≥ 3 (dolor lumbar; media dolor nocturno y total, VGP, BASFI)</p> <p>Criterios exclusión: anquilosis completa, tratamiento previo con anti -TNF, infección grave en 4 semanas, embarazo, uso de FAME en 4 semanas previas</p> <p>Tratamientos concomitantes</p> | <p>n=277</p> <p>Grupo ETN n=138</p> <p>Grupo PCB n=139</p> <p>Dosis: ETN 25mg/ 2 veces sem</p> | <p>Objetivos primarios:</p> <p>ASAS 20 a la semana 12 y 24</p> <p>Objetivos secundarios:</p> <p>ASAS50 y ASAA 70.</p> <p>Remisión Parcial</p> <p>BASDAI</p> <p>Componentes individuales de ASAS.</p> <p>BASFI</p> | JADAD 5 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| | <p>Uso SSZ, MTX, HCQ, AINE, prednisona <10mg o equivalente, a dosis estables 2 semanas previas. Dosis estándar de: paracetamol, tramadol, codeína, hidrocodona y oxidodona.</p> <p>Características pacientes</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>ETA</th> <th>PCB</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Edad media (años)</td> <td>42,1(24-70)</td> <td>41,9 (18-65)</td> </tr> <tr> <td>Duración EA (años)</td> <td>10,5(0-35,3)</td> <td>10,1(0-30,7)</td> </tr> <tr> <td>Sexo (% varones)</td> <td>71</td> <td>75</td> </tr> <tr> <td>B 27* (%)*</td> <td>84</td> <td>84</td> </tr> </tbody> </table> <p>*No datos de todos los pacientes No diferencias significativas en características clínicas o demográficas.</p> | | ETA | PCB | Edad media (años) | 42,1(24-70) | 41,9 (18-65) | Duración EA (años) | 10,5(0-35,3) | 10,1(0-30,7) | Sexo (% varones) | 71 | 75 | B 27* (%)* | 84 | 84 | | <p>Metrología:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Schober modificado -Expansión torácica. -Occipucio-pared <p>Articulaciones inflamadas (n=68) Articulaciones dolorosas (n=70) VGP.</p> | |
|--------------------|---|--------------|-----|-----|-------------------|-------------|--------------|--------------------|--------------|--------------|------------------|----|----|------------|----|----|--|---|--|
| | ETA | PCB | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Edad media (años) | 42,1(24-70) | 41,9 (18-65) | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Duración EA (años) | 10,5(0-35,3) | 10,1(0-30,7) | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Sexo (% varones) | 71 | 75 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| B 27* (%)* | 84 | 84 | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Estudios infliximab

| Estudio | Población de estudio | Intervenciones | Medidas de resultado | Calidad | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|--|--|---------------------------------|----------------|-------------------|--------------|--------------|--------------------|----------------|----------------|------------------|----|----|---------|----|----|---|--|----------------|
| <p>Braun 2002, ensayo clínico randomizado, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, de 12 semanas</p> <p>Financiación: Essex Farma y German Ministry of research</p> | <p>Criterios inclusión: EA (Criterios Nueva York modificados) y enfermedad activa: BASDAI ≥ 4 más dolor axial ≥ 4</p> <p>Criterios exclusión: TBC tres años previos, proceso linfoproliferativo en los 5 años previos, signos/síntomas de enfermedad grave.</p> <p>Tratamientos concomitantes</p> <p>Suspensión de FAME y corticoides 4 semanas antes. Permitidos AINE pero sin aumento de dosis.</p> <p>Características pacientes</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>IFX</th> <th>PCB</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Edad media (años)</td> <td>40,6\pm8</td> <td>39\pm9,1</td> </tr> <tr> <td>Duración EA (años)</td> <td>16,4\pm8,3</td> <td>14,9\pm9,3</td> </tr> <tr> <td>Sexo (% varones)</td> <td>68</td> <td>63</td> </tr> <tr> <td>B27 (%)</td> <td>91</td> <td>88</td> </tr> </tbody> </table> <p>No diferencias significativas características clínicas y demográficas</p> | | IFX | PCB | Edad media (años) | 40,6 \pm 8 | 39 \pm 9,1 | Duración EA (años) | 16,4 \pm 8,3 | 14,9 \pm 9,3 | Sexo (% varones) | 68 | 63 | B27 (%) | 91 | 88 | <p>70 pacientes Placebo n=35 Infliximab n=35 (</p> <p>Dosis IFX: 5mg/Kg semana 0, 2 y 6</p> | <p>BASDAI, BASFI, VGP (EVA), VGM (EVA), Dolor (EVA), BASMI, ASAS 20% (criterios preliminares), ASAS remisión parcial, SF-36.</p> <p>Objetivos primarios: Mejoría BASDAI 50%</p> <p>Objetivos secundarios: BASFI, BASMI, ASAS20% y remisión parcial, SF-36, PCR y VSG</p> | <p>JADAD 5</p> |
| | IFX | PCB | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Edad media (años) | 40,6 \pm 8 | 39 \pm 9,1 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Duración EA (años) | 16,4 \pm 8,3 | 14,9 \pm 9,3 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Sexo (% varones) | 68 | 63 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| B27 (%) | 91 | 88 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>Marzo-Ortega 2005, ensayo clínico randomizado, doble ciego, controlado con placebo.</p> | <p>Criterios inclusión: EA (Criterios Nueva York modificados) y enfermedad activa: dolor lumbar inflamatorio ≥ 3 más PCR > 10mg/l a pesar de tratamiento convencional</p> | <p>n=42. Grupo IFX+PCB n=14.</p> | <p>BASDAI BASFI VGM</p> | <p>JADAD 3</p> | | | | | | | | | | | | | | | |

| <p>Financiación: Schering-Plough</p> | <p>Criterios exclusión: TBC previa, infección activa, proceso linfoproliferativo o tumoral previo, enfermedad concomitante no controlada a juicio del investigador, embarazo, lactancia.</p> <p>Tratamientos concomitantes Se permitía uso de AINE o corticoides orales o ambos (a dosis estables). Se suspendieron FAME al menos 4 semanas antes. No permitidos corticoides im o iv</p> <p>Características pacientes (sin diferencias entre grupos)</p> <table border="1" data-bbox="602 501 1160 643"> <thead> <tr> <th></th> <th>IFX+MTX</th> <th>IFX+PCB</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Edad media (años)</td> <td>41(29-74)</td> <td>39 (30-56)</td> </tr> <tr> <td>Duración EA (años)</td> <td>8(0-41)</td> <td>10 (0-35)</td> </tr> <tr> <td>Sexo (% varones)</td> <td>82</td> <td>78,5</td> </tr> <tr> <td>B27 (%)</td> <td>96</td> <td>86</td> </tr> </tbody> </table> | | IFX+MTX | IFX+PCB | Edad media (años) | 41(29-74) | 39 (30-56) | Duración EA (años) | 8(0-41) | 10 (0-35) | Sexo (% varones) | 82 | 78,5 | B27 (%) | 96 | 86 | <p>Grupo IFX+MTX n=28</p> <p>Dosis: IFX: 5mg/Kg. en semana 0, 2, 6, 14 y 28. MTX 7,5mg/sem se podía aumentar a 10mg/sem + suplemento ácido fólico (5mg/sem)</p> | <p>Rigidez matutina en minutos. Entesopatía (pregunta 4 BASDAI) Calidad de vida: ASQoL</p> <p>Objetivos primarios: Cambios en BASDAI a 4, 0 y 30 semanas</p> <p>Objetivos secundarios: ASAS 20% Criterios ASAS de respuesta a biológicos: Cambio un50% BASDAI o al menos un cambio absoluto de 2 puntos (0-10) y opinión de experto. RMN</p> | |
|--|---|----------------|---------|---------|-------------------|------------|------------|--------------------|---------------|----------------|------------------|----|------|---------|------|------|---|--|----------------|
| | IFX+MTX | IFX+PCB | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Edad media (años) | 41(29-74) | 39 (30-56) | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Duración EA (años) | 8(0-41) | 10 (0-35) | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Sexo (% varones) | 82 | 78,5 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| B27 (%) | 96 | 86 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>van der Heijde 2005, ensayo clínico multicentrico, randomizado, doble ciego, controlado con placebo, de 24 semanas</p> <p>Financiación: Schering-Plough</p> | <p>Criterios inclusión: EA (Criterios Nueva York modificados) y enfermedad activa: BASDAI \geq4 más dolor axial \geq4</p> <p>Criterios exclusión: anquilosis completa, otras enfermedades reumáticas inflamatorias, fibromialgia, infección grave en 2 meses previos, TBC o contacto en 6 meses previos, ICC, VIH, transplante de órgano, cáncer, esclerosis múltiple</p> <p>Tratamientos concomitantes No uso de SSZ, MTX 2 semanas previas y corticoides sistémicos el mes previo. No permitido uso de fármacos citotóxicos los 12 meses previos al estudio. Permitido uso a dosis estables de AINE, paracetamol o tramadol.</p> <p>Características pacientes (no diferencias entre grupos)</p> <table border="1" data-bbox="602 1038 1160 1181"> <thead> <tr> <th></th> <th>IFM</th> <th>PCB</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Edad (años)</td> <td>40 (34-47)</td> <td>41(34-47)</td> </tr> <tr> <td>Duración EA (años)</td> <td>7,7(3,3-14,9)</td> <td>13,2(3,7-17,9)</td> </tr> <tr> <td>Sexo (% varones)</td> <td>98</td> <td>87,2</td> </tr> <tr> <td>B27 (%)</td> <td>78,1</td> <td>87,2</td> </tr> </tbody> </table> | | IFM | PCB | Edad (años) | 40 (34-47) | 41(34-47) | Duración EA (años) | 7,7(3,3-14,9) | 13,2(3,7-17,9) | Sexo (% varones) | 98 | 87,2 | B27 (%) | 78,1 | 87,2 | <p>N= 357 Excluidos 78 por no cumplir criterios</p> <p>Placebo n=78 Infliximab n= 201</p> <p>Dosis IFX: 5mg/Kg. en semana 0, 2, 6, 12 y 18 sem</p> | <p>Objetivos primarios: ASAS 20</p> <p>Objetivos secundarios: ASAS40. ASAS remisión parcial Tiempo para remisión parcial. Actividad de la enfermedad: BASDAI, VGP, PCR Función física: BASFI BASMI Valoración entesis Índice de Mander SF-36 Seguridad.</p> | <p>JADAD 3</p> |
| | IFM | PCB | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Edad (años) | 40 (34-47) | 41(34-47) | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Duración EA (años) | 7,7(3,3-14,9) | 13,2(3,7-17,9) | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Sexo (% varones) | 98 | 87,2 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| B27 (%) | 78,1 | 87,2 | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Estudios adalimumab:

| Estudio | Población de estudio | Intervenciones | Medidas de resultado | Calidad | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|---|---|--|--------------------|-------------------|-----------------|-----------------|--------------------|----------------|-----------------|------------------|------|------|---------|------|------|---|---|---------|
| <p>van der Heijde 2006, ensayo clínico multicentrico, randomizado, doble ciego, controlado con placebo de 24 semanas</p> <p>Financiación: Abbott</p> | <p>Criterios inclusión: EA (Criterios Nueva York modificados) y enfermedad activa: al menos dos de los siguientes (BASDAI ≥ 4, dolor axial ≥ 4, rigidez matutina mayor de 1 hora). Se permitía hasta un 10 % población del estudio con anquilosis total (2,95 ADA, 4,7% PCB)</p> <p>Criterios exclusión: Tratamiento previo con anti-TNFα, CsA, AZA u otro FAME distinto a lo permitidos, infiltración con corticoides 4 semanas previas, infecciones recientes que precisasen tratamiento antibiótico, VIH, hepatitis, cáncer o síndrome mieloproliferativo, enfermedad desmielinizante o esclerosis múltiple, enfermedad neurológica, renal, psiquiátrica, endocrino-metabólica o hepática grave.</p> <p>Tratamientos concomitantes: Uso de: SSZ $\leq 3g/día$, MTX $\leq 25mg/semana$, HCQ $\leq 400mg/día$, Prednisona o equivalente $\leq 10/día$, AINE</p> <p>Características pacientes (no diferencias entre grupos)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>ADA</th> <th>PCB</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Edad media (años)</td> <td>41,7\pm11,6</td> <td>43,4\pm11,3</td> </tr> <tr> <td>Duración EA (años)</td> <td>11,3\pm9,9</td> <td>43,4\pm11,3</td> </tr> <tr> <td>Sexo (% varones)</td> <td>73,8</td> <td>75,5</td> </tr> <tr> <td>B27 (%)</td> <td>79,4</td> <td>78,4</td> </tr> </tbody> </table> | | ADA | PCB | Edad media (años) | 41,7 \pm 11,6 | 43,4 \pm 11,3 | Duración EA (años) | 11,3 \pm 9,9 | 43,4 \pm 11,3 | Sexo (% varones) | 73,8 | 75,5 | B27 (%) | 79,4 | 78,4 | <p>n=315</p> <p>Grupo ADA n=208 Grupo PCB n=107</p> <p>Dosis ADA 40mg/2 semanas</p> | <p>BASDAI, BASFI, VGP (EVA), VGM (EVA) Inflamación (5ª pregunta BASDAI), dolor lumbar, dolor nocturno, BASMI, expansión torácica, articulaciones inflamadas (n=44), articulaciones dolorosas (n=46), índice de Mases.</p> <p>Objetivos primarios: ASAS 20 a la semana 12</p> <p>Objetivos secundarios: ASAS40. ASAS 5/6 BASDAI (MEJORIA 50% VGP, PCR BASFI BAS-G Valoración entesis -Índice de Mases Articulaciones inflamadas (n=44) Articulaciones dolorosas (n=46) VGM.</p> | JADAD 3 |
| | ADA | PCB | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Edad media (años) | 41,7 \pm 11,6 | 43,4 \pm 11,3 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Duración EA (años) | 11,3 \pm 9,9 | 43,4 \pm 11,3 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Sexo (% varones) | 73,8 | 75,5 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| B27 (%) | 79,4 | 78,4 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>Davis 2007</p> <p>Financiación: Abbott</p> | <p>Es el mismo artículo que van der Heijde Arthritis Rheum 54(7): 2136-46.</p> <p>Analizan otras variables.</p> <p>No hay diferencias basales entre grupos respecto a SF-36 y ASQoL</p> | <p>n=315</p> <p>Grupo ADA n=208 Grupo PCB n=107</p> <p>Dosis ADA 40mg/2 semanas</p> | <p>SF-36. (Componentes físico y mental) ASQoL Relación entre estas dos variables y ASAS.</p> | JADAD 3 | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>Maksymowych 2005, ensayo clínico multicéntrico randomizado controlado con placebo</p> <p>Publicado solo en forma de abstract. Datos obtenidos del McLeod 2007</p> | <p>Criterios inclusión Actividad enfermedad: EA y al menos 2 de los siguientes (BASDAI ≥ 4, dolor axial ≥ 4, rigidez matutina mayor de 1 hora, respuesta inadecuada o intolerancia al tratamiento con ≥ 1 AINE y fallo a uno o más FAME.</p> <p>Criterios exclusión: anquilosis total.</p> | <p>n=82</p> <p>ADA n=38 PCB=44</p> | <p>Objetivos primarios: ASAS 20 a la semana 12</p> | No se puede saber. | | | | | | | | | | | | | | | |

| | | | | |
|----------------------|----------------------------------|-----------|----------|--|
| Financiación: Abbott | Características pacientes | | | |
| | | ADA | PCB | |
| | Edad media (años) | 41,9±11,1 | 40±10,8 | |
| | Duración EA (años) | 14,5±9 | 12,1±8,6 | |
| | Sexo (% varones) | 76 | 81 | |
| B27 (%) | No datos | No datos | | |

Otros:

| Estudio | Población de estudio | Intervenciones | Medidas de resultado | Calidad |
|-------------|---|----------------|--|---------|
| McLeod 2007 | Revisión sistemática de tratamiento de EA con anti-TNF α | | Incluye 9 de los estudios identificados en esta revisión (ver texto) | Buena |

Abreviaturas: ADA adlimumab, IFM infliximab, ETA etanercept, PCB placebo, MTX metotrexato, SSZ sulfasalazina, HCQ hidroxicloroquina, TBC tuberculosis, VSG velocidad de sedimentación globular, DMARDs drogas modificadoras de enfermedad

Resultados de estudios:

Estudios ETANERCEPT:

| Estudio | Resultados | Calidad | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------------|---|---------|----------|-----|---------|------------|----|---|----------|-------------------|------|------|---------|---------|------|----|--------|---------|------|------|--------|---------|
| Brandt 2003 | <p>Eficacia: No análisis por intención tratar (analizan 15 grupo PCB y 14 grupo ETN)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>ETN</th> <th>PCB</th> <th>Valor p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>BASDAI 50%</td> <td>57</td> <td>6</td> <td>p=0,0041</td> </tr> <tr> <td>BASDAI \geq20%</td> <td>85,7</td> <td>31,3</td> <td>P=0,004</td> </tr> <tr> <td>ASAS 20</td> <td>78,6</td> <td>25</td> <td>p<0,01</td> </tr> <tr> <td>ASAS 50</td> <td>42,9</td> <td>12,5</td> <td>p<0,01</td> </tr> </tbody> </table> <p>- Mejoría significativa cada variable individual de BASDAI - Diferencias significativas grupo ETN vs PCB en BASMI, BASFI, VSG, PCR, SF-36 (físico) y entesis (no definido) y articulaciones inflamadas. No diferencias significativas en SF-36 (mental) - No dan datos de BASRI (aunque descrito como variable de desenlace)</p> | | ETN | PCB | Valor p | BASDAI 50% | 57 | 6 | p=0,0041 | BASDAI \geq 20% | 85,7 | 31,3 | P=0,004 | ASAS 20 | 78,6 | 25 | p<0,01 | ASAS 50 | 42,9 | 12,5 | p<0,01 | JADAD 4 |
| | ETN | PCB | Valor p | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| BASDAI 50% | 57 | 6 | p=0,0041 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| BASDAI \geq 20% | 85,7 | 31,3 | P=0,004 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ASAS 20 | 78,6 | 25 | p<0,01 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ASAS 50 | 42,9 | 12,5 | p<0,01 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| | <p>- El 62% pacientes grupo ETA disminuyeron un 50% la dosis de AINES basales y 38% los suspendieron vs 7%(6) y 13% grupo PCB (variable de desenlace no definida basalmente) p=0.016 y p=0.069.</p> <p>- En fase de seguimiento y tras suspensión de ETA 18/24 (75%) presentaron recidiva en el periodo de seguimiento de 3 meses (6.2± 3 semanas). Se indica que se hizo estudio extensión a 1 año.</p> <p>Efectos adversos:</p> <p>- No hay diferencias</p> <p>Abandonos:</p> <p>- Grupo ETN: 2 no cumplimiento</p> <p>-Grupo PCB: 1 no cumplimiento</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------|--|---------|---------|-----|---------|----------|----|----|---------|---------|------|------|--------|---------|------|------|--|---------|
| Braun, 2007 | <p>Eficacia:</p> <p>- EuroQOL-5D mejoría significativa en los dos grupos de ETN vs PCB. No diferencias entre grupos de ETN</p> <p>- SF-36 mejoría significativa en los dos grupos de ETN vs PCB (a excepción de role-emocional en grupo ETN 25). ETN 50 mejor que ETA 25 en subescalas salud mental (p=0,02), vitalidad (p=0,03) y salud general (p=0,001)</p> <p>- BASFI y BASDAI (ítem fatiga) mejoría significativa en los dos grupos de ETN vs PCB. No diferencias entre grupos de ETN</p> | JADAD 3 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Calin , 2004 | <p>Eficacia:</p> <table border="1" data-bbox="421 703 1563 826"> <thead> <tr> <th></th> <th>ETN</th> <th>PCB</th> <th>Valor p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ASAS 20*</td> <td>60</td> <td>23</td> <td>p<0,001</td> </tr> <tr> <td>ASAS 50</td> <td>48,9</td> <td>10,3</td> <td>p<0,01</td> </tr> <tr> <td>ASAS 70</td> <td>24,4</td> <td>10,3</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>*No diferencias por uso de FAME</p> <p>- Mejoría significativa a favor grupo ETN en componentes individuales de ASAS, BASDAI, BASFI, VSG, PCR, Schöber.</p> <p>- No diferencias en expansión torácica y occipucio-pared.</p> <p>- Análisis post-hoc de % pacientes con BASDAI menor de 40 entre grupos 71,1% ETN vs 25,6% PCB</p> <p>Efectos adversos:</p> <p>- Reacciones en lugar de inyección 33% ETA vs 15% PCB p<0.05. Resto de efectos adversos sin diferencias significativas</p> <p>Abandonos:</p> <p>- Grupo ETN (n=2) (4,4%): 1 no criterios inclusión, 1 retirada consentimiento</p> <p>- Grupo PCB: vo abandonos</p> | | ETN | PCB | Valor p | ASAS 20* | 60 | 23 | p<0,001 | ASAS 50 | 48,9 | 10,3 | p<0,01 | ASAS 70 | 24,4 | 10,3 | | JADAD 4 |
| | ETN | PCB | Valor p | | | | | | | | | | | | | | | |
| ASAS 20* | 60 | 23 | p<0,001 | | | | | | | | | | | | | | | |
| ASAS 50 | 48,9 | 10,3 | p<0,01 | | | | | | | | | | | | | | | |
| ASAS 70 | 24,4 | 10,3 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Gorman 2002 | <p>Eficacia:</p> <p>- Mejoría significativa en respuesta a tratamiento, duración de rigidez matutina, dolor nocturno, VGP, BASFI, expansión torácica, SF-36 y entesis.</p> <p>- No diferencias significativas en articulaciones inflamadas y dolorosas, occipucio pared, Schöber modificado.</p> <p>Efectos adversos:</p> <p>- No hay diferencias</p> <p>Abandonos:</p> <p>- Grupo ETN (n=1) (5%), 1 decisión paciente</p> <p>- Grupo PCB (n=2)(10%), 2 falta de eficacia</p> | JADAD 5 | | | | | | | | | | | | | | | | |

| van der Heijde, 2006 | <p>Eficacia:</p> <table border="1" data-bbox="421 264 1507 419"> <thead> <tr> <th></th> <th>ETN 50</th> <th>ETN 25</th> <th>PCB</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ASAS 20 (%)</td> <td>74,2</td> <td>71,3</td> <td>37,3</td> <td>p<0,001</td> </tr> <tr> <td>ASAS 40 (%)</td> <td>58,1</td> <td>53,3</td> <td>21,6</td> <td>p<0,001</td> </tr> <tr> <td>ASAS 5/6 (%)</td> <td>70,3</td> <td>72</td> <td>27,5</td> <td>p<0,001</td> </tr> <tr> <td>Remisión parcial (%)</td> <td>31,6</td> <td>21,3</td> <td>21,3</td> <td>p<0,005</td> </tr> </tbody> </table> <p>- Tiempo de remisión parcial más precoz en grupos de ETA que en PCB p=0,03 y p=0,025 para ETN50 y ETN25 respectivamente - BASFI, BASDAI, VGM, dolor nocturno y PCR mejoría significativa a favor grupos de ETN p<0,05 - Porcentaje de pacientes con mejoría de al menos 50% BASDAI significativamente mayor en ambos grupos de ETN vs PCB p<0,05 - Variables metrológicas mejoría significativa dos grupos ETN vs PCB</p> <p>Efectos adversos:</p> <p>- Reacciones lugar inyección similar en grupos ETN y en ambos más frecuentes que grupo PCB. - No diferencias significativas entre tres grupos respecto a infecciones. - No diferencias en efectos adversos no infecciosos</p> <p>Abandonos:</p> <p>- Grupo ETN 50 mg (n=14)(9%): 6 efectos adversos, 5 violación protocolo, 2 falta de eficacia, 1 decisión paciente - Grupo ETN 25 (n=14) (9,3%): 8 efectos adversos, 2 violación protocolo, 3 falta de eficacia, 1 decisión paciente - Grupo PCB (n=7) (13,7%): 1 violación protocolo, 3 falta de eficacia, 2 decisión paciente, 1 otras razones</p> | | ETN 50 | ETN 25 | PCB | | ASAS 20 (%) | 74,2 | 71,3 | 37,3 | p<0,001 | ASAS 40 (%) | 58,1 | 53,3 | 21,6 | p<0,001 | ASAS 5/6 (%) | 70,3 | 72 | 27,5 | p<0,001 | Remisión parcial (%) | 31,6 | 21,3 | 21,3 | p<0,005 | JADAD 3 |
|--------------------------|---|--------|----------|---------|-----|--------------------------|-------------|------|----------|--------------------------|---------|-------------|----------|----------------------|------|---------|--------------|---------|----|------|---------|----------------------|------|------|------|---------|---------|
| | ETN 50 | ETN 25 | PCB | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ASAS 20 (%) | 74,2 | 71,3 | 37,3 | p<0,001 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ASAS 40 (%) | 58,1 | 53,3 | 21,6 | p<0,001 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ASAS 5/6 (%) | 70,3 | 72 | 27,5 | p<0,001 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Remisión parcial (%) | 31,6 | 21,3 | 21,3 | p<0,005 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Davis, 2003 | <p>Eficacia:</p> <table border="1" data-bbox="421 847 1507 970"> <thead> <tr> <th></th> <th>ETN</th> <th>PCB</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ASAS 20 (12 semanas) (%)</td> <td>59</td> <td>28</td> <td>p<0,0001</td> </tr> <tr> <td>ASAS 20 (24 semanas) (%)</td> <td>57</td> <td>22</td> <td>p<0,0001</td> </tr> <tr> <td>Remisión parcial (%)</td> <td>17</td> <td>4</td> <td>p<0,01</td> </tr> </tbody> </table> <p>- Componentes individuales ASAS (VGP, dolor, BASFI, inflamación), BASDAI, VSG, PCR, Metrología mejoría significativa a favor grupos ETN</p> <p>Efectos adversos</p> <p>- Único efecto adverso más frecuente en grupo ETN vs PCB fue reacción sitio inyección, infección tracto respiratoria superior y herida accidental.</p> <p>Abandonos:</p> <p>Grupo ETN (n=12) (9%): 7 efectos adversos, 3 falta de eficacia, 2 perdida de seguimiento Grupo Placebo (n=19) (14%): 1 efecto adverso, 3 falta de eficacia, 1 perdida de seguimiento, 1 decisión paciente, 2 decisión medica</p> | | ETN | PCB | | ASAS 20 (12 semanas) (%) | 59 | 28 | p<0,0001 | ASAS 20 (24 semanas) (%) | 57 | 22 | p<0,0001 | Remisión parcial (%) | 17 | 4 | p<0,01 | JADAD 5 | | | | | | | | | |
| | ETN | PCB | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ASAS 20 (12 semanas) (%) | 59 | 28 | p<0,0001 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ASAS 20 (24 semanas) (%) | 57 | 22 | p<0,0001 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Remisión parcial (%) | 17 | 4 | p<0,01 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Estudios infliximab

| Estudio | Resultados | Calidad |
|---------|------------|---------|
|---------|------------|---------|

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------------------------|--|----------------|----------|-----|-------------|---------------|------|-------------|----------|----------------|---------|----|---|----------------------|------|----|-----------|----|------|----------------|
| <p>Braun, 2002</p> | <p>Eficacia:</p> <table border="1" data-bbox="421 263 1563 327"> <tr> <td></td> <td>IFM</td> <td>PCB</td> <td></td> </tr> <tr> <td>BASDAI 50 (%)</td> <td>53</td> <td>9</td> <td>p<0.0001</td> </tr> </table> <p>- Diferencias significativas grupo IFM vs PCB en BASMI, BASFI ASAS20%, ASAS 50%, ASAS remisión parcial, VGM, VGP, VSG, PCR, SF-36 comp. físico. - No diferencias significativas en entesis y articulaciones inflamadas (no definen forma de medir) y SF-36 componente mental - No dan datos de BASRI. - El 56%(18) pacientes grupo IFX disminuyeron a más de la mitad la dosis de AINE basales y 41% (13) los suspendieron vs 19%(6) y 13%(4) grupo PCB (variable no definida basalmente).</p> <p>Efectos adversos:</p> <p>- Infección vías respiratorias altas 35%(12) grupo IFM vs 51%(18%) grupo PCB (p=0.227). - Tres pacientes en grupo IFM presentaron efecto adverso severo y abandonaron estudio vs 1 del grupo placebo. - Grupo IFX: un paciente tuberculosis sistémica, un paciente granulomatosis alérgica.</p> <p>Abandonos:</p> <p>- Grupo IFX (n=4) (11,4%): 3 efectos adversos, 1 no cumplimiento - Grupo PCB: no abandonos</p> | | IFM | PCB | | BASDAI 50 (%) | 53 | 9 | p<0.0001 | <p>JADAD 5</p> | | | | | | | | | | |
| | IFM | PCB | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| BASDAI 50 (%) | 53 | 9 | p<0.0001 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>Marzo-Ortega, 2005</p> | <p>Eficacia:</p> <p>- BASDAI solo diferencias a la semana 10. - PCR solo diferencias a semana 10. - Respuesta ASAS para biológicos solo diferencias a semana 4. - RMN solo 19 grupo MTX+IFX y 9 IFX+PCB: sin diferencias significativas.</p> <p>Efectos adversos:</p> <p>- No diferencias entre grupos.</p> <p>Abandonos:</p> <p>- Grupo IFX + MTX (n=2)(7%): 1 antes de inicio tratamiento, 1 decisión paciente. - Grupo IFX + PCB (n=5)(36%): 4 falta de eficacia, 1 no cumplimiento.</p> | <p>JADAD 3</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>van der Heijde, 2005</p> | <p>Eficacia:</p> <table border="1" data-bbox="421 1058 1249 1246"> <tr> <td></td> <td>IFX*</td> <td>PCB</td> </tr> <tr> <td>ASAS 20 (%)</td> <td>61,2</td> <td>19,2</td> </tr> <tr> <td>ASAS 40 (%)</td> <td>47</td> <td>12</td> </tr> <tr> <td>ASAS5/6</td> <td>49</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>Remisión parcial (%)</td> <td>22,4</td> <td>13</td> </tr> <tr> <td>BASDAI 50</td> <td>51</td> <td>10,7</td> </tr> </table> <p>*p<0,001</p> <p>- BASFI, BASDAI, VGP, dolor nocturno, PCR, BASMI y SF-36 componente físico (en todos componentes excepto en flexión lumbar) mejoría significativa a</p> | | IFX* | PCB | ASAS 20 (%) | 61,2 | 19,2 | ASAS 40 (%) | 47 | 12 | ASAS5/6 | 49 | 8 | Remisión parcial (%) | 22,4 | 13 | BASDAI 50 | 51 | 10,7 | <p>JADAD 3</p> |
| | IFX* | PCB | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ASAS 20 (%) | 61,2 | 19,2 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ASAS 40 (%) | 47 | 12 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ASAS5/6 | 49 | 8 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Remisión parcial (%) | 22,4 | 13 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| BASDAI 50 | 51 | 10,7 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| <p>favor grupos IFX</p> <p>- No diferencias significativas en índice de Mander y componente mental de SF-36.</p> <p>Efectos adversos</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>IFX</th> <th>PCB</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Más de 1</td> <td>82,2%</td> <td>72%</td> </tr> <tr> <td>Infecciones</td> <td>43%</td> <td>36%</td> </tr> <tr> <td>Reacciones infusionales</td> <td>49%</td> <td>9,3%</td> </tr> <tr> <td>Efectos adversos graves</td> <td>3,5%</td> <td>2,7%</td> </tr> </tbody> </table> <p>Abandonos:</p> <p>Grupo IFM (n=4)(2%): 2 efectos adversos, 1 falta de eficacia, 1 violación protocolo</p> <p>Grupo PCB (n=2) (2,6%): 1 efectos adversos, 1 retirada consentimiento</p> | | IFX | PCB | Más de 1 | 82,2% | 72% | Infecciones | 43% | 36% | Reacciones infusionales | 49% | 9,3% | Efectos adversos graves | 3,5% | 2,7% | |
|--|-------|------|-----|----------|-------|-----|-------------|-----|-----|-------------------------|-----|------|-------------------------|------|------|--|
| | IFX | PCB | | | | | | | | | | | | | | |
| Más de 1 | 82,2% | 72% | | | | | | | | | | | | | | |
| Infecciones | 43% | 36% | | | | | | | | | | | | | | |
| Reacciones infusionales | 49% | 9,3% | | | | | | | | | | | | | | |
| Efectos adversos graves | 3,5% | 2,7% | | | | | | | | | | | | | | |

Estudios adalimumab:

| Estudio | Resultados | Calidad | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----------------------|---|---------|----------------|-----|-------------|------|------|-------------|------|------|---------|------|------|----------------------|------|-----|-----------|------|------|--|-----|-----|---------|-----------|-----|-------|--------|---------------|-------|------|--------|---------------|-------|-------|----------------|---------|
| van der Heijde, 2006 | <p>Eficacia:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>ADA*</th> <th>PCB</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ASAS 20 (%)</td> <td>58,2</td> <td>20,6</td> </tr> <tr> <td>ASAS 40 (%)</td> <td>39,9</td> <td>13,1</td> </tr> <tr> <td>ASAS5/6</td> <td>48,6</td> <td>13,1</td> </tr> <tr> <td>Remisión parcial (%)</td> <td>20,7</td> <td>3,7</td> </tr> <tr> <td>BASDAI 50</td> <td>45,2</td> <td>15,9</td> </tr> </tbody> </table> <p>* p<0,001</p> <p>- BAS-G, BASFI, VGP, VGM, dolor lumbar, dolor nocturno, PCR, Mases mejoría significativa a favor grupos ADA</p> <p>- BASMI mejoría significativa en flexión lumbar, distancia intermaleolar y rotación cervical, no cambios en trago-pared y flexión-lumbar anterior.</p> <p>- No cambios en expansión torácica, número articulaciones dolorosas e inflamadas.</p> <p>Efectos adversos:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>ADA</th> <th>PCB</th> <th>valor p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>• Totales</td> <td>75%</td> <td>59,8%</td> <td>p<0,05</td> </tr> <tr> <td>• R inyección</td> <td>10,7%</td> <td>2,8%</td> <td>p<0,05</td> </tr> <tr> <td>• Infecciones</td> <td>31,7%</td> <td>21,5%</td> <td>No diferencias</td> </tr> </tbody> </table> <p>Abandonos:</p> <p>- Grupo ADA (n=6) (2,9%): 2 efectos adversos, 2 retirada consentimiento, 2 otras</p> <p>- Grupo PCB (n=19) (4,7%): 2 efectos adversos, 1 perdida de seguimiento, 2 otras</p> | | ADA* | PCB | ASAS 20 (%) | 58,2 | 20,6 | ASAS 40 (%) | 39,9 | 13,1 | ASAS5/6 | 48,6 | 13,1 | Remisión parcial (%) | 20,7 | 3,7 | BASDAI 50 | 45,2 | 15,9 | | ADA | PCB | valor p | • Totales | 75% | 59,8% | p<0,05 | • R inyección | 10,7% | 2,8% | p<0,05 | • Infecciones | 31,7% | 21,5% | No diferencias | JADAD 3 |
| | ADA* | PCB | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ASAS 20 (%) | 58,2 | 20,6 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ASAS 40 (%) | 39,9 | 13,1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ASAS5/6 | 48,6 | 13,1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Remisión parcial (%) | 20,7 | 3,7 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| BASDAI 50 | 45,2 | 15,9 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | ADA | PCB | valor p | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| • Totales | 75% | 59,8% | p<0,05 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| • R inyección | 10,7% | 2,8% | p<0,05 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| • Infecciones | 31,7% | 21,5% | No diferencias | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| | | |
|-------------------|---|--------------------|
| Davis, 2007 | <p>Eficacia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mejoría significativas SF-36 componente físico y ASQoI grupo ADA vs PCB a la semana 12 p<0,001 - Mejoría significativa en todos los dominios excepto función social y salud mental. - No diferencias significativas en componente mental de SF-36. - Hay diferencias significativas a favor del grupo ADA en todas las variables entre los grupos de ASAS 20 y 40, p<0,001 | JADAD 3 |
| Maksymowych, 2005 | <p>Objetivos primarios:</p> <p>ASAS 20 a la semana 12</p> | No se puede saber. |

Otros:

| | |
|--------------|--|
| McLeod, 2007 | <ul style="list-style-type: none"> - ETN, ADA e IFX son eficaces a corto plazo (12-24 semanas) frente a tratamiento convencional, en pacientes con EA (mejoría clínica y estadísticamente significativa) - No hay estudios cara a cara y los datos de las comparaciones indirectas no permiten identificar diferencias significativas entre los tres fármacos. - No se han considerado otras variables de resultados como afectación articular periférica, afectación ocular o gastrointestinal. - No se puede realizar recomendaciones definitivas desde el punto de vista de la evaluación económica, aunque realiza la siguiente conclusión: - ADA y ETN son opciones más favorables desde el punto de vista económico. - Es improbable que realizar un tratamiento continuo mejore la costo-efectividad. |
|--------------|--|

Abreviaturas: ADA adlimumab, IFX infliximab, ETN etanercept, PCB placebo, MTX metotrexato, SSZ sulfasalazina, HCQ hidroxiclороquina, TBC tuberculosis, VSG velocidad de sedimentación globular, FAME fármacos modificadores de enfermedad.

Conclusiones: Adalimumab, etanercept e infliximab son eficaces en el tratamiento de los síntomas axiales de la EA con un **nivel de evidencia 1a y un grado de recomendación A.** Etanercept es eficaz a dosis de 25mg 2 veces semana y 50 mg 1 vez a la semana en el tratamiento de los síntomas axiales de la EA con un **nivel de evidencia 1b y un grado de recomendación A.** La combinación infliximab y metotrexato no es más eficaz que infliximab en monoterapia en pacientes con síntomas axiales de EA con un **nivel de evidencia 1b y un grado de recomendación A.**

ANEXO (estrategia de búsqueda)

- Medline síntomas axiales:

((("Spondylitis, Ankylosing"[Mesh] OR "Spondylitis, Ankylosing/classification"[Mesh]) OR ankylosing spondylitis OR bechterew disease OR marie-struempell disease OR marie struempell disease OR spondylarthritis ankylopoietica OR rheumatoid spondylitis OR spondylitis, rheumatoid OR bechterew's disease OR bechterews disease OR ankylosing spondylitis OR ankylopoietica spondylarthritis OR ankylopoietica spondylitis OR ankylosing spine OR ankylosing spondylitis OR ankylosing spondylarthritis OR ankylosing spondylarthrosis OR ankylosis spondylitis OR ankylosis spondylitis OR bechterew disease OR morbus bechterew OR spinal ankylosis OR spine ankylosis OR spondylarthritis ankylopoietica OR spondylarthritis ankyloses OR spondylarthritis ankylopoietica OR spondylitis ankylopoietica OR spondylitis ankylopoietica OR spondylitis, ankylosing OR spondylarthritis ankylopoietica OR vertebral ankylosis) AND (((("Pain Measurement"[Mesh] OR measurement, pain OR measurements, pain OR pain measurements OR pain assessment OR nociception tests OR nociception test OR test, nociception OR tests, nociception OR analgesia tests OR analgesia test OR test, analgesia OR tests, analgesia OR assessment, pain OR assessments, pain OR pain assessments OR visual analog scale OR scale, visual analog OR scales, visual analog OR visual analog scales OR visual analogue pain scale OR visual analogue scale OR analogue scale, visual OR analogue scales, visual OR scale, visual analogue OR scales, visual analogue OR visual analogue scales OR visual analog pain scale OR mcgill pain questionnaire OR pain questionnaire, mcgill OR questionnaire, mcgill pain OR mcgill pain scale OR pain scale, mcgill OR scale, mcgill pain OR tourniquet pain test OR pain test, tourniquet OR pain tests, tourniquet OR test, tourniquet pain OR tests, tourniquet pain OR tourniquet pain test OR analogue pain scale OR analogue pain scales OR pain scale, analogue OR pain scales, analogue OR scale, analogue pain OR scales, analogue pain OR analog pain scale OR analog pain scales OR pain scale, analog OR pain scales, analog OR scale, analog pain OR scales, analog pain OR formalin test OR formalin tests OR test, formalin OR tests, formalin)) OR ((bath ankylosing spondylitis functional index OR basfi OR bath ankylosing spondylitis disease activity index OR basdai OR schober test)) OR (ASAS OR ASAS20 OR ASAS 50)) AND (("Tumor Necrosis Factor-alpha"[Mesh] OR "Tumor Necrosis Factor-alpha/antagonists and inhibitors"[Mesh]) OR Tumor Necrosis Factor alpha OR Cachectin-Tumor Necrosis Factor OR Cachectin Tumor Necrosis Factor OR TNF-alpha OR Tumor Necrosis Factor Ligand Superfamily Member 2 OR TNF Superfamily, Member 2 OR Cachectin OR Tumor Necrosis Factor OR Necrosis Factors, Tumor OR TNF Receptor Ligands OR Receptor Ligands, TNF OR Tumor Necrosis Factor Superfamily Ligands OR anti-tnf OR "adalimumab "[Substance Name] OR D2E7 antibody OR Humira OR Abbott brand of adalimumab OR Trudexa OR TNFR-Fc fusion protein OR TNR-001 OR TNTR-Fc OR TNR 001 OR soluble tumor necrosis factor receptor OR TNT receptor fusion protein TNF receptor type II-IgG fusion protein OR soluble TNF receptor type I OR recombinant human dimeric TNF receptor type II-IgG fusion protein OR Enbrel OR Wyeth brand of etanercept OR Immunex brand of etanercept OR etanercept OR "infliximab "[Substance Name] OR monoclonal antibody cA2 OR MAb cA2 OR Remicade OR Schering-Plough brand of infliximab OR Schering brand of infliximab OR Centocor brand of infliximab OR Essex brand of infliximab OR infliximab OR "abatacept "[Substance Name] OR BELATACEPT OR LEA29Y OR BMS224818 OR BMS-224818 OR CTLA-4-Ig OR cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4-immunoglobulin OR CTLA4-Ig immunoconjugate OR CTLA4-Fc OR CTLA4-Ig OR Orencia OR BMS 188667 OR BMS-188667 OR abatacept OR "rituximab "[Substance Name] OR CD20 antibody, rituximab OR Mabthera OR Roche brand of rituximab OR Rituxan OR Hoffmann-La Roche brand of rituximab OR IDEC brand of rituximab OR Genentech brand of rituximab OR IDEC-C2B8 antibody OR IDEC-C2B8 OR Monoclonal Antibody Idec C2b8 OR rituximab) AND ((English[lang] OR French[lang] OR Spanish[lang])) AND (Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Randomized Controlled

Trial[ptyp] OR Clinical Trial, Phase I[ptyp] OR Clinical Trial, Phase II[ptyp] OR Clinical Trial, Phase III[ptyp] OR Clinical Trial, Phase IV[ptyp] OR Controlled Clinical Trial[ptyp] OR Evaluation Studies[ptyp]))))

- Embase y Cochrane síntomas axiales:

1. Pain Assessment.mp. or Pain Assessment/
2. (Pain Evaluation or Pain Measurement or Pain Scale).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer name]
3. (Pain Evaluation or Pain Measurement or Pain Scale).af.
4. (Measurement Pain or Measurements Pain or Pain Measurements or Pain Assessment or Nociception Tests or Nociception Test or Test Nociception or Tests Nociception or Analgesia Tests or Analgesia Test or Test Analgesia or Tests Analgesia or Assessment Pain or Assessments Pain or Pain Assessments or Visual Analog Scale or Scale Visual Analog or Scales Visual Analog or Visual Analog Scales or Visual Analogue Pain Scale or Visual Analogue Scale or Analogue Scale Visual or Analogue Scales Visual or Scale Visual Analogue or Scales Visual Analogue or Visual Analogue Scales or Visual Analog Pain Scale or McGill Pain Questionnaire or Pain Questionnaire McGill or Questionnaire McGill Pain or McGill Pain Scale or Pain Scale McGill or Scale McGill Pain or Tourniquet Pain Test or Pain Test Tourniquet or Pain Tests Tourniquet or Test Tourniquet Pain or Tests Tourniquet Pain or Tourniquet Pain Tests or Analogue Pain Scale or Analogue Pain Scales or Pain Scale Analogue or Pain Scales Analogue or Scale Analogue Pain or Scales Analogue Pain or Analog Pain Scale or Analog Pain Scales or Pain Scale Analog or Pain Scales Analog or Scale Analog Pain or Scales Analog Pain or Formalin Test or Formalin Tests or Test Formalin or Tests Formalin or Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index or BASFI or Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index or BASDAI or Schober test).af.
5. 4 or 1 or 3 or 2
6. Ankylosing Spondylitis.mp. or Ankylosing Spondylitis/
7. Ankylosing Spondylitis.af.
8. (Ankylosing Spondylitis or Bechterew Disease or Marie-Struempell Disease or Marie Struempell Disease or Spondylarthritis Ankylopoietica or Rheumatoid Spondylitis or Spondylitis, Rheumatoid or Bechterew's Disease or Bechterews Disease or Ankylosing Spondylitis or Ankylopoietic Spondylarthritis or Ankylopoietic Spondylitis or Ankylosing Spine or Ankylosing Spondilitis or Ankylosing Spondylarthritis or Ankylosing Spondylarthrosis or Ankylosis Spondylitis or Ankylotic Spondylitis or Bekhterev Disease or Morbus Bechterew or Spinal Ankylosis or Spine Ankylosis or Spondylarthritis Ankylopoietica or Spondylarthritis Ankylosans or Spondylarthrosis Ankylopoietica or Spondylitis Ankylopoietica or Spondylitis Ankylopoietica or Spondylitis, Ankylosing or Spondyloarthritis Ankylopoietica or Vertebral Ankylosis).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer name]
9. (Ankylosing Spondylitis or Bechterew Disease or Marie-Struempell Disease or Marie Struempell Disease or Spondylarthritis Ankylopoietica or Rheumatoid Spondylitis or Spondylitis, Rheumatoid or Bechterew's Disease or Bechterews Disease or Ankylosing Spondylitis or Ankylopoietic Spondylarthritis or Ankylopoietic Spondylitis or Ankylosing Spine or Ankylosing Spondilitis or Ankylosing Spondylarthritis or Ankylosing Spondylarthrosis or Ankylosis Spondylitis or Ankylotic Spondylitis or Bekhterev Disease or Morbus Bechterew or Spinal Ankylosis or Spine Ankylosis or Spondylarthritis Ankylopoietica or Spondylarthritis Ankylosans or Spondylarthrosis Ankylopoietica or Spondylitis Ankylopoietica or Spondylitis Ankylopoietica or Spondylitis, Ankylosing or Spondyloarthritis Ankylopoietica or Vertebral Ankylosis).af.

10. 8 or 6 or 7 or 9
11. tumor necrosis factor.mp. or Tumor Necrosis Factor/
12. (Anti Tnf Alpha Antibody or Cdp 571 or Cdp571 or Humicade or Tnf Alpha Antibody or Cachectin or Cachetin or Tissue Necrosis Factor O Tumor Necrosis Factors or Tumor Necrosis Serum).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer name]
13. Tumor Necrosis Factor Alpha Antibody.mp. or Tumor Necrosis Factor Alpha Antibody/ or Monoclonal Antibody/ or Tumor Necrosis Factor/ or anti tnf.mp. or anti-tnf.mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer name]
14. (Tumor Necrosis Factor alpha or Cachectin-Tumor Necrosis Factor or Cachectin Tumor Necrosis Factor or TNF-alpha or Tumor Necrosis Factor Ligand Superfamily Member 2 or TNF Superfamily, Member 2 or Cachectin or Tumor Necrosis Factor or anti-TNF).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer name]
15. 11 or 13 or 12 or 14
16. rituximab.mp. or Rituximab/
17. (CD20 antibody, rituximab or Mabthera or Roche brand of rituximab or Rituxan or Hoffmann-La Roche brand of rituximab or IDEC brand of rituximab or Genentech brand of rituximab or IDEC-C2B8 antibody or IDEC-C2B8 or Monoclonal Antibody Idec C2b8).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer name]
18. 16 or 17
19. abatacept.mp. or Abatacept/
20. (BELATACEPT or LEA29Y or BMS224818 or BMS-224818 or CTLA-4-Ig or cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4-immunoglobulin or CTLA4-Ig immunoconjugate or CTLA4-Fc or CTLA4-Ig or Orenzia or BMS 188667 or BMS-188667).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer name]
21. 19 or 20
22. infliximab.mp. or Infliximab/
23. (monoclonal antibody cA2 or MAb cA2 or Remicade or Schering-Plough brand of infliximab or Schering brand of infliximab or Centocor brand of infliximab or Essex brand of infliximab).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer name]
24. 22 or 23
25. etanercept.mp. or Etanercept/
26. (TNFR-Fc fusion protein or TNR-001 or TNTR-Fc or "TNR 001" or soluble tumor necrosis factor receptor or TNT receptor fusion protein TNF receptor type II-IgG fusion protein or soluble TNF receptor type I or recombinant human dimeric TNF receptor type II-IgG fusion protein or Enbrel or Wyeth brand of etanercept or Immunex brand of etanercept).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer name]
27. 25 or 26
28. adalimumab.mp. or Adalimumab/
29. (D2E7 antibody or Humira or Abbott brand of adalimumab or Trudexa).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer name]
30. 28 or 29

31. (Necrosis Factors, Tumor or TNF Receptor Ligands or Receptor Ligands, TNF or Tumor Necrosis Factor Superfamily Ligands or anti-tnf).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer name]
32. (Comparative Study or Controlled study or Clinical study or Case Control Study or Clinical trial or Controlled Clinical Trial or Randomized Controlled Trial or Meta-Analysis or Practice Guideline or Comparative Study or Controlled Clinical Trial or Multicenter Study).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer name]
33. 27 or 21 or 18 or 30 or 24 or 31 or 15
34. 33 and 10 and 5
35. limit 34 to (human and (english or french or spanish))
36. 35 and 32