

Eficacia de la suspensión de biológicos en la espondilitis anquilosante controlada

Se realizó una revisión sistemática para evaluar la posibilidad de suspender terapia biológica en pacientes con espondilitis anquilosante (EA) controlada con estos fármacos.

Se podría reformular la pregunta de las siguientes formas:

1. ¿Se produce recidiva de la EA tras la supresión de anti-TNF α ?
2. Tras la suspensión de anti-TNF α en caso de remisión de la EA ¿es eficaz la reintroducción del anti-TNF α ?

Criterios de selección de estudios:

Se seleccionaron ensayos clínicos con cualquier grado de calidad, en los que al menos un grupo estuviera formado por pacientes con EA en los que se midiera el efecto del tratamiento sobre síntomas axiales (BASDAI, BASFI, medidas antropométricas, EVA) o daño estructural. Aunque la idea es la inclusión de ensayos clínicos, en este caso, y ante la ausencia de estudios, se decidió la inclusión de cualquier tipo de estudio que pudiese responder a esta cuestión.

Estrategia de búsqueda:

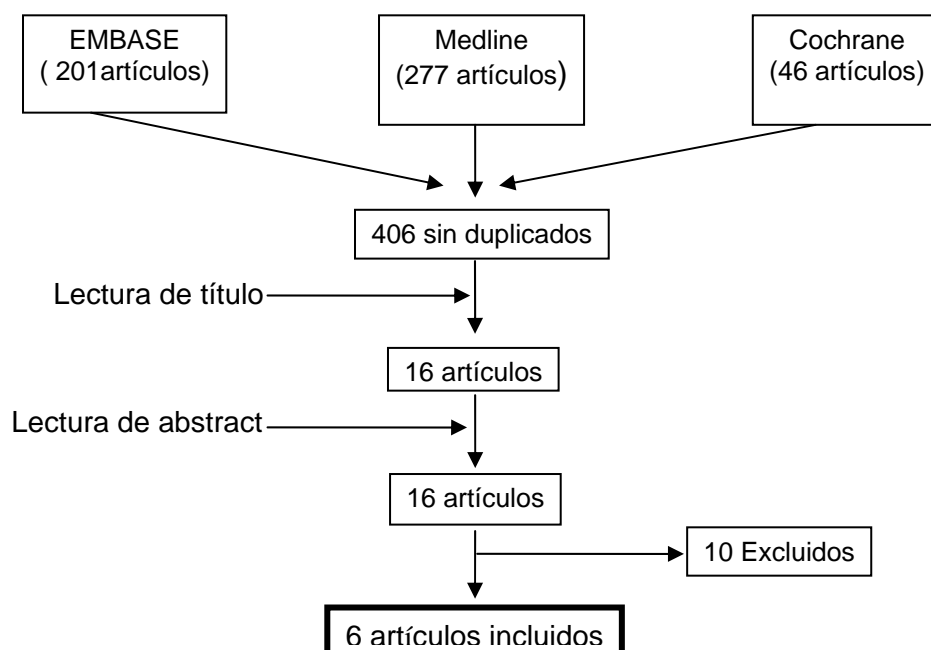
Se diseñó una estrategia de búsqueda y se revisaron las siguientes bases de datos bibliográficas (ver anexo la final del documento):

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

Resultados:

De la estrategia se obtuvieron 406 títulos, de los que se excluyeron 390 tras la lectura de título y abstract. El número final de estudios incluidos fue de 16. Tras su lectura se excluyeron 9, siendo el número final de artículos incluidos de 6.

Flujo de estudios:



Se incluyó un total de 6 estudios que podían responder a la pregunta planteada. De estos 1 era un ensayo clínico randomizado, 1 un ensayo abierto y 4 estudios de seguimiento de otros ensayos (uno del ensayo randomizado y otro del ensayo abierto incluidos en esta revisión, los otros 2 eran estudios de seguimiento del ensayo de Braun 2002 incluido en la revisión sistemática de anti-TNF α en síntomas axiales. En el ensayo clínico randomizado y su estudio de extensión se evaluaba etanercept y en el resto de los estudios infliximab. No se encontraron estudios que evaluaran la respuesta a la pregunta planteada con adalimumab.

Las características de los estudios están descritas en la tabla de evidencia.

El ensayo randomizado incluido (Brandt 2003) analizaba a un total de 30 pacientes, 74% varones, con una edad media de los 40 años, duración de la EA entre 10-15 años, y 90% HLA B27+. Una de las variables de desenlace secundaria era el tiempo hasta la recidiva tras la suspensión de etanercept (definiendo recidiva como presencia de un BASDAI ≥ 4 + VGM ≥ 4). El tiempo medio hasta la recidiva tras la suspensión fue de $6,2 \pm 3$ semanas, recidiando a los 3 meses un 75 % de los pacientes. De este estudio se realizó una extensión (Brandt 2005) para evaluar la eficacia y seguridad a largo plazo, que incluía datos que responden a la pregunta planteada, concretamente se indicaba que la prevalencia de recidiva acumulada después de la supresión del tratamiento era de más de 2/3 de los pacientes a las 12 semanas, casi todos a las 24 semanas y el 100% a la semana 36. Así mismo, se observó que la readministración en caso de recidiva tras varias semanas de su suspensión era eficaz con unos valores similares a los alcanzados en la fase del ensayo clínico randomizado.

El ensayo abierto (Brebán 2002), incluía un total de 50 pacientes, 76% varones, una edad media de 35 años, duración de la enfermedad de 1-28 años, un porcentaje de HLA B 27 del 87% y alrededor de un 50% de los pacientes presentaba artritis periférica. Los pacientes recibieron 3 infusiones de infliximab y se monitorizaron hasta la semana 24. Se consideraba al paciente respondedor si se producía una disminución mayor del 20% en la valoración global del dolor por parte del paciente y recidiva (en pacientes respondedores) a la pérdida de $\geq 50\%$ de la eficacia máxima. El 73% de los pacientes experimentó una recidiva en las 19 semanas posteriores a la última infusión. Entre los pacientes con recidiva, el tiempo medio hasta la recidiva fue de 14 semanas (rango 0-19 semanas). Se realizó una extensión de este mismo estudio a dos años, en las que se reinfundía infliximab si era preciso según criterio del reumatólogo responsable. Se precisó reinfusión después de un intervalo medio de $20,3 \pm 9,9$ semanas (rango 7,3-57,9), se analizaron otros datos recogidos en la tabla de resultados.

Por último, los otros 2 estudios (Baraláikos 2005 y Baraláikos 2007) eran estudios de extensión a 3 años del ensayo de Braun 2002 (incluido en la revisión sistemática de anti-TNF en síntomas axiales). En el primero de ellos (Baraláikos 2005) se suspendía por protocolo infliximab a todos los pacientes que continuaban en el seguimiento. Se estudiaba el tiempo hasta la recidiva definida como: BASDAI ≥ 4 + VGM ≥ 4 . La mayoría de pacientes presentó recidiva entre la semana 12 (64%) y la 24 (88%), siendo el tiempo medio hasta la recidiva de $17,5 \pm 7,9$ semanas (7-45 semanas). Los pacientes en remisión parcial según criterios ASAS tenían una mayor duración de la respuesta y la presencia de una mayor edad, duración de enfermedad, valores más altos de BASDAI y de PCR se asociaban a una recidiva más precoz. Los autores concluían que la suspensión de infliximab llevaba a la recidiva en un periodo de tiempo corto, y que factores como situación de remisión parcial, menor edad y menores niveles de PCR se asociaban a una mayor persistencia de la respuesta clínica tras la suspensión. Estos mismos autores (Baraláikos 2007) extendieron el estudio un cuarto año readministrando infliximab si se producía recidiva, se incluyó a 42 pacientes. Todos menos uno de los pacientes precisó reinfusión y se observó eficacia clínica similar a la observada antes de la suspensión.

Artículos incluidos:

1. Baraliakos, X., J. Listing, et al. (2005). "Clinical response to discontinuation of anti-TNF therapy in patients with ankylosing spondylitis after 3 years of continuous treatment with infliximab." <i>Arthritis Res Ther</i> 7(3): R439-44.
2. Baraliakos, X., J. Listing, et al. (2007). "Safety and efficacy of readministration of infliximab after longterm continuous therapy and withdrawal in patients with ankylosing spondylitis." <i>J Rheumatol</i> 34(3): 510-5.
3. 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." <i>Arthritis Rheum</i> 48(6): 1667-75.
4. Brandt, J., J. Listing, et al. (2005). "Long-term efficacy and safety of etanercept after readministration in patients with active ankylosing spondylitis." <i>Rheumatology (Oxford)</i> 44(3): 342-8.
5. Breban M, Vignon E, et al. "Efficacy of infliximab in refractory p ankylosing spondylitis: results of a six-month open-label study". <i>Rheumatology</i> 2002;41:1280-5.
6. Gossec, L., A. Le Henanff, et al. (2006). "Continuation of treatment with infliximab in ankylosing spondylitis: 2-yr open follow-up." <i>Rheumatology (Oxford)</i> 45(7): 859-62.

Artículos excluidos:

Artículo	Motivo de exclusión
1. Breban, M., P. Ravaud, et al. (2008). "Maintenance of infliximab treatment in ankylosing spondylitis: results of a one-year randomized controlled trial comparing systematic versus on-demand treatment." <i>Arthritis Rheum</i> 58(1): 88-97.	Es un ensayo que compara uso infliximab a demanda frente a continuo
2. Conti, F., F. Ceccarelli, et al. (2007). "Switching tumour necrosis factor alpha antagonists in patients with ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis: an observational study over a 5-year period." <i>Ann Rheum Dis</i> 66(10): 1393-7.	Es un artículo sobre cambio de anti-TNF α
3. Delaunay, C., V. Farrenq, et al. (2005). "Infliximab to etanercept switch in patients with spondyloarthropathies and psoriatic arthritis: preliminary data." <i>J Rheumatol</i> 32(11): 2183-5.	Es un artículo sobre cambio de anti-TNF α
4. Gomez-Reino, J. J. and L. Carmona (2006). "Switching TNF antagonists in patients with chronic arthritis: an observational study of 488 patients over a four-year period." <i>Arthritis Res Ther</i> 8(1): R29.	Estudio que analiza la supervivencia de anti-TNF en pacientes en los que se ha cambiado de anti-TNF α
5. Konttinen, L., R. Tuompo, et al. (2007). "Anti-TNF therapy in the treatment of ankylosing spondylitis: the Finnish experience." <i>Clin Rheumatol</i> 26(10): 1693-	Registro finlandés no da datos que puedan responder a la pregunta planteada
6. Lavie, F., S. Pavy, et al. (2007). "Pharmacotherapy (excluding biotherapies) for ankylosing spondylitis: development of recommendations for clinical practice based on published evidence and expert opinion." <i>Joint Bone Spine</i> 74(4): 346-52.	Es una revisión sistemática. No datos sobre el tema
7. McLeod, C., A. Bagust, et al. (2007). "Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review and economic evaluation." <i>Health Technol Assess</i> 11(28): 1-158, iii-iv.	Es una revisión sistemática. No habla del tema
8. Pham, T., B. Fautrel, et al. (2007). "Recommendations of the French Society for Rheumatology regarding TNF α antagonist	Son recomendaciones de la sociedad francesa de

therapy in patients with ankylosing spondylitis or psoriatic arthritis: 2007 update." Joint Bone Spine 74(6): 638-46.	reumatología.
9. Zochling, J., D. van der Heijde, et al. (2006). "ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis." Ann Rheum Dis 65(4): 442-52.	Recomendaciones EULAR. No datos sobre el tema
10. Zochling, J., D. van der Heijde, et al. (2006). "Current evidence for the management of ankylosing spondylitis: a systematic literature review for the ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis." Ann Rheum Dis 65(4): 423-32.	Revisión sistemática sobre las que están basadas las recomendaciones EULAR

Tabla de evidencia

Estudios de Infliximab:

Estudio	Población de estudio	Intervenciones	Desenlaces medidos
Baraliakos 2005, estudio de extensión de un ensayo clínico randomizado de 3 años Jadad 4	Ver características ensayo Braun (n=42) Se realizó estratificación de los pacientes de acuerdo con valores de BASDAI en el momento de suspensión de infliximab (TP1) Valores de BASDAI en TP1 <ul style="list-style-type: none"> • >3 13/42 (31%) • >4 8/42 (19%) En TP1 14/42 (33%) de los pacientes estaban en remisión parcial	Dosis infliximab 5mg/kg/ 6 semanas	Variables recogidas <ul style="list-style-type: none"> • BASDAI • BASFI • BASMI • PCR • VGM • VGP • Tiempo hasta la recidiva.(TtR) Definición de recidiva: <ul style="list-style-type: none"> ○ BASDAI ≥ 4 + VGM ≥ 4. Definición de remisión parcial: <ul style="list-style-type: none"> ○ Puntuación ≤ 2 en cada uno de los 4 dominios de ASAS 20
Baraliakos 2007, estudio de extensión de un ensayo clínico randomizado Ver estudio anterior	Ver características ensayo Braun (n=42) y el anterior Completaron el estudio 41 pacientes. Un abandono por infecciones de repetición. Se retrato a 40 pacientes.	Dosis infliximab 5mg/kg/ 6 semanas	Objetivos primarios: Seguridad del pacientes. Tiempo hasta la recidiva.(TtR Seguridad) Objetivos secundarios: <ul style="list-style-type: none"> • % pacientes BASDAI 50 semana 24 (TP3) y 48 (TP4) después de readministración respecto al momento de recidiva (TP2) • ASAS 5/6 • ASAS remisión. • BASMI, BASFI, BASDAI • PCR • VGM y VGP (0-10) • Determinación anticuerpos antiinfliximab
Breban 2002, ensayo abierto prospectivo multicéntrico de 6 meses	Criterios de inclusión: EA (Criterios de Nueva York), BASDAI ≥ 4 más PCR ≥ 15 mg/L. Suspendidos MTX, HCQ, SSZ, Sales de oro im, Compuestos thiol, CSA, bifosfonatos iv 3 meses antes de inclusión.	Fármaco: IFX 5mg/kg en semana 0 2 y 6. <ul style="list-style-type: none"> • 48 pacientes recibieron 3 	Variables estudiadas: <ul style="list-style-type: none"> • BASDAI • BASFI. • VGP del dolor (0-10)

	<p>Uso Fármacos concomitantes:</p> <ul style="list-style-type: none"> No haber recibido en el mes previo corticoides intrarticulares, iv de ≥ 30 mg de prednisolona o de prednisona diaria >10mg. Dosis estables de AINE al menos durante 1 mes. Continuar a dosis estables de AINE durante el estudio. <p>Criterios de exclusión: embarazo o lactancia, infección activa los 3 meses previos, cáncer en 5 años previos, adicción a drogas o alcohol, enfermedad concomitante grave, haber recibido previamente fármacos que inhiban el TNF (IFX o talidomida)</p> <p>Características (n=50):</p> <ul style="list-style-type: none"> 76% varones Edad media 35 (21-54) Duración de enfermedad 13 años(2-32) B27+ 87% % de manifestaciones: 53% artritis periférica, 50% talalgia, 20% dactilitis, 36% psoriasis, 30% uveítis, 6% EII 	<p>infusiones</p> <ul style="list-style-type: none"> 1 paciente recibió solo 1 (suspensión por efecto adverso) 1 paciente ninguna 	<ul style="list-style-type: none"> VGP (0-10) VGM (0-10) Fatiga (FACIT) VSG, PCR <ul style="list-style-type: none"> Metrología: Schöber, distancia dedo-suelo, occipucio-pared. expansión torácica ASAS20,50, 70 y remisión parcial (no estaban definidos en el diseño original del estudio) Tiempo hasta recidiva: tiempo entre la máxima mejoría de VGP del dolor y recidiva <p>Objetivos primarios: VGP del dolor</p> <p>Definición de respondedor: Si hay una disminución $>20\%$ de VGP del dolor</p> <p>Definición de recidiva: (en pacientes respondedores), como pérdida $\geq 50\%$ de la eficacia máxima.</p> <p>Tiempo hasta recidiva: Tiempo entre la máxima mejoría de VGP del dolor y la recidiva</p>
<p>Gossec 2006, estudio observacional, extensión del ensayo abierto (Breban 2002)</p>	<p>Se realizó una nueva infusión de IFX si era preciso (con una frecuencia máxima cada 4 semanas) aunque no se definieron criterios para la infusión.</p> <p>En un grupo de pacientes se realizaron infusiones a intervalos regulares de 8 semanas (sin criterios definidos).</p> <p>Se realizó una distinción a posteriori entre tratamiento a demanda y continuo.</p> <p>El seguimiento no siguió un protocolo específico, y las variables de desenlace se recogieron de forma retrospectivo según la historia clínica.</p> <p>El resto del tratamiento podía ser modificado a demanda a criterio de su médico.</p>	<p>Dosis 5,g/kg durante todo el estudio.</p>	<p>No definen las evaluaciones a realizar. Se indica que las evaluaciones se realizan según práctica clínica habitual.</p>
<p>Estudios de Etanercept:</p>			

Estudio	Población de estudio	Intervenciones	Desenlaces medidos
<p>Brandt 2003, ensayo clínico randomizado, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo. Duración total estudio 24 semanas. A la semana 6 pacientes PCB cambiaron a ETN durante 12 semanas. Los pacientes grupo ETN recibieron en total la medicación 12 semanas.</p> <p>Jadad 4</p> <p>Financiación: Wyeth</p>	<p>- Criterios de 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 o tumoral en los 5 años previos, esclerosis múltiple o enfermedad relacionada</p> <p>Suspensión de FAME y corticoides 4 semanas antes</p> <p>No diferencias basales entre grupos</p>	<p>33 pacientes PCB n=17 ETN n=16</p> <p>Dosis: ETN 25mg/ 2 veces semana</p>	<p>Objetivos secundarios:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tiempo de recidiva tras suspensión de ETN <ul style="list-style-type: none"> ○ Valorado solo en pacientes con mejoría BASDAI de al menos 20. ○ Definición: tiempo entre suspensión de ETN y primera visita en que aumenta el BASDAI menos 2 puntos
<p>Brandt 2005, estudio observacional del ensayo anterior. Duración del estudio 54 semanas. En fase de ensayo los pacientes fueron aleatorizados a ETN o PCB 6 semanas y posteriormente todos ETN otras 6. Suspendido ETN a los 3 meses.</p> <p>Durante el periodo sin tratamiento con ETN se realizaron valoraciones cada 3 semanas.</p> <p>El estudio se inicio una media de 27 semanas tras la suspensión del ETN. Tras este periodo se inicio ETN 25mg/2v semana.</p>	<p>Criterios de inclusión: pacientes con EA que completaron el ensayo clínico randomizado y con lta actividad: BASDAI ≥ 4 + VGP del dolor axial ≥ 4 a pesar de tratamiento con AINE (n=26)</p> <p>Características:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 77% varones • Edad media 37.1 \pm 8.9 años. • Duración de enfermedad 13.7 \pm 8.9 años • B27+ 89% (23) <p>Abandonos n=3</p> <ul style="list-style-type: none"> • Un paciente deseo gestación • Dos por que recibían ETN pautado por otro profesional 	<p>Dosis: ETN 25mg/ 2 veces semana</p>	<p>Variables estudiadas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • BASMI, BASFI, BASDAI • ASAS20 y 40 • ASAS 5/6 <p>ASAS remisión. Nº articulaciones inflamadas(n=68)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Entesis (12 localizaciones más frecuentes) (no definidas) PCR SF-36 <p>Objetivos primarios: BASDAI 50% 54 semanas Objetivos secundarios: BASDAI, BASMI, SF-36, criterios ASAS,PCR Definición de recidiva: BASDAI ≥ 4 + VGM ≥ 4</p>

Tabla de resultados

Estudio	Resultados y conclusión			
Baraliakos 2005	<p>Resultados</p> <ul style="list-style-type: none"> • La mayoría de los pacientes experimento recidiva entre semana 12 (10/42- 64%) y semana 42 37/42- 88%) • El tiempo medio entre TP1 y TP2 fue de 17,5 semanas ($\pm 7,9$) (7-45semanas). Mediana 15 semanas • Correlación entre remisión clínica, actividad de enfermedad y respuesta a suspensión de tratamiento <ul style="list-style-type: none"> ○ Los pacientes en remisión parcial tenían una mayor duración de la respuesta que los que no estaban en remisión p=0,059 ○ El TtR fue de media 21,3 semanas (15,5-27,2) vs 15,4 (12,7-18,1) a favor de grupo pacientes en remisión ○ Diferencias entre pacientes con BASDAI bajo <3 Y BASDAI Alto ≥ 3 <ul style="list-style-type: none"> ▪ TtR BASDAI < 3 18,9 sem (15,4-22,4) ▪ TtR BASDAI ≥ 3 14,8 sem (10-19,6) • Un BASDAI más elevado, una mayor edad, mayor duración de la enfermedad y una PCR más alta se asociaba con un TtR más corto. • Todos los pacientes que fueron reinfundidos respondieron de forma adecuada al tratamiento, objetivándose mejoría de signos y síntomas y alcanzando una situación similar a la previa a la suspensión del tratamiento • No hubo aumento en reacciones adversas <p>Conclusión autores</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tras la suspensión del tratamiento con IFX se produce una recidiva a las semanas-meses • La mayoría de los pacientes precisa tratamiento continuo • Los factores predicativos de persistencia a la respuesta clínica son: <ul style="list-style-type: none"> ○ P Situación de remisión parcial ○ PCR en límites bajos ○ Baja actividad de la enfermedad • El retratamiento con IFX es seguro y eficaz • La discontinuación del tratamiento no produce pérdida de eficacia 			
Baraliakos 2007	<p>Resultados</p> <ul style="list-style-type: none"> • Un 43,9% presento al menos un efecto adverso • No hubo reacciones infusionales • Efectos adversos graves n=3: <ul style="list-style-type: none"> ○ 1 infección de repetición. ○ 1 leishmaniasis cutánea tras herida ○ 1 accidente bicicleta. ○ Situación de remisión parcial <table border="1" data-bbox="309 1310 1137 1342"> <tr> <td style="width: 150px;"></td> <td style="width: 100px; text-align: center;">24 semanas</td> <td style="width: 100px; text-align: center;">48 semanas</td> </tr> </table>		24 semanas	48 semanas
	24 semanas	48 semanas		

	<table border="1"> <tr> <td>BASDAI 50</td> <td>25/40 (62,5%)</td> <td>25/40 (62,5%)</td> </tr> <tr> <td>ASAS 40</td> <td>26/40(65%)</td> <td>25/40(62,5%)</td> </tr> <tr> <td>ASAS5/6</td> <td>276/40(67,5%)</td> <td>28/40(80%)</td> </tr> <tr> <td>Remisión parcial (%)</td> <td>10/40(25%)</td> <td>12/40(30%)</td> </tr> </table>	BASDAI 50	25/40 (62,5%)	25/40 (62,5%)	ASAS 40	26/40(65%)	25/40(62,5%)	ASAS5/6	276/40(67,5%)	28/40(80%)	Remisión parcial (%)	10/40(25%)	12/40(30%)
BASDAI 50	25/40 (62,5%)	25/40 (62,5%)											
ASAS 40	26/40(65%)	25/40(62,5%)											
ASAS5/6	276/40(67,5%)	28/40(80%)											
Remisión parcial (%)	10/40(25%)	12/40(30%)											
Brandt 2003	<ul style="list-style-type: none"> • A las 24 y 48 semanas tras reinfusión los valores de BASDAI fueron similares a los previos a la suspensión de IFX <p>Conclusión autores</p> <ul style="list-style-type: none"> • La reinfusión de IFX es segura y eficaz en pacientes en los que esta había sido suspendido 												
Brandt 2005	<p>Resultados</p> <ul style="list-style-type: none"> • 24 de los 30 pacientes tuvieron una mejoría del al menos un20% en el BASDAI • En fase de seguimiento y tras suspensión de ETN 18/24 (75%) presentaron recidiva en el periodo de seguimiento de 3 meses. Los 6 pacientes restantes recidivaron más tarde (no dan datos de cuando) • El tiempo medio para la recidiva(6,2± 3 semanas) • Todos los pacientes que recidivaron fueron incluidos en un estudio de seguimiento a un año (Brandt 2005) <p>Resultados</p> <ul style="list-style-type: none"> • La prevalencia acumulada después de la suspensión de ETN indica que más de 2/3 de los pacientes recidivan a las 12 semanas y casi todos a las 24 semanas <table border="1" data-bbox="353 783 772 967"> <tr> <td colspan="2">54 semanas</td> </tr> <tr> <td>BASDAI 50%</td> <td>57,7% (39-74)</td> </tr> <tr> <td>ASAS 20</td> <td>73,1% (54-56)</td> </tr> <tr> <td>ASAS 40</td> <td>62,5% (42-78)</td> </tr> <tr> <td>ASAS 5/6</td> <td>65% (46-81)</td> </tr> <tr> <td>R parcial</td> <td>31% (17-50)</td> </tr> </table> <ul style="list-style-type: none"> • BASFI, BASMI y BASDAI mejoría significativa respecto a basal • PCR mejoría significativa respecto basal p<0,001 • SF-36 mejoría significativa respecto a basal p≤0,030 • Se suspendieron AINE en 20/24 pacientes (83%) • Mejoría significativa de entesitis y artritis respecto a basal <p>Conclusión autores</p> <ul style="list-style-type: none"> • ETN a dosis 25mg/2veces semana es seguro y eficaz tras readministración en caso de recidiva tras varias semanas de su suspensión 	54 semanas		BASDAI 50%	57,7% (39-74)	ASAS 20	73,1% (54-56)	ASAS 40	62,5% (42-78)	ASAS 5/6	65% (46-81)	R parcial	31% (17-50)
54 semanas													
BASDAI 50%	57,7% (39-74)												
ASAS 20	73,1% (54-56)												
ASAS 40	62,5% (42-78)												
ASAS 5/6	65% (46-81)												
R parcial	31% (17-50)												
Brebán 2002	<p>Resultados</p> <ul style="list-style-type: none"> • 98% alcanzaron objetivo primario a 16 semanas de tratamiento con UFX (100% de los que continuo el tratamiento) • 94% respuesta ASAS 20 semana 16 • 86% ASAS50 												

	<ul style="list-style-type: none"> • 76% ASAS 70 • 70% remisión parcial. • El 73% (n=35) experimento recidiva dentro de las 19 semanas posteriores a la última infusión: <ul style="list-style-type: none"> ○ Tiempo medio desde la última perfusión a la recidiva: 14 semanas (rango 0-19 semanas) ○ Existía correlación entre el tiempo para recidiva y la mayor nivel respuesta a la variable primaria <p>Efectos adversos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • El 80% presentó algún efecto adverso. Solo 2 fueron severos y no relacionados con tratamiento: úlcera gástrica que precisó cirugía y un caso linfadenopatía que precedió al tratamiento y que se resolvió espontáneamente. • Tiempo entre la máxima mejoría de VGP del dolor y la recidiva <p>Conclusiones autores</p> <ul style="list-style-type: none"> • IFXes eficaz en EA. • Se produce recidiva tras suspensión del tratamiento en un 73%, aunque muchos de los pacientes están libres de recidiva 4 meses después de la última infusión.
Gossec 2006	<p>Resultados</p> <ul style="list-style-type: none"> • No pérdidas de seguimiento • Al final del 1 año seguían 78% y al final del 2 años 74% • La duración media del intervalo entre la 3 infusión y la 4 infusión (cuando fue preciso) 20,3±9,9 sem (7,3-57,9) • En los 37 pacientes que siguieron tratamiento durante los 24 meses el tiempo medio entre infusiones fue de 11,63±9 • Intervalo infusión grupo a demanda 14,3±12,1 (n=18) • Intervalo infusión grupo continuo 9,8±5,6 (n=19) <p>Efectos adversos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • El 96% presentó algún efecto adverso. Los más frecuentes fueron 28% bronquitis, 24% infecciones tracto respiratorio inferior, 24% manifestaciones dermatológicas • Un 12% presentó efecto adverso severo (n=6) (1 relacionado con infusión, 4 adenopatías múltiples 1, infección brazo) <p>Abandonos</p> <ul style="list-style-type: none"> • El 26% (13) de los pacientes suspendió IFX (4 por ineficacia y 7 por efectos adversos) • 5 pacientes suspendieron por otras razones <p>Conclusiones autores</p> <ul style="list-style-type: none"> • IFX es eficaz a largo plazo. • Un grupo de pacientes pueden controlar su enfermedad con intervalos entre infusiones más largos • Consideran continuación del tratamiento como medida indirecta de eficacia (74% seguían en tratamiento a los 2 años)

Conclusiones

Tras la suspensión del tratamiento con IFX en pacientes con EA, se produce recidiva en un corto período de tiempo que oscila entre 12 y 40 semanas. La duración hasta la recidiva podría estar influenciada por factores como la remisión parcial, una menor edad y unos mayores niveles de PCR). Siendo el **nivel de evidencia 4 grado de recomendación C** para ambas.

La reinfusión de IFX en pacientes que lo han suspendido previamente demuestra una eficacia clínica similar a la observada antes de la suspensión. **Nivel de evidencia 4 grado de recomendación C.**

La suspensión de ETN pacientes con EA lleva a la recidiva de la enfermedad en un periodo corto de tiempo que oscila entre 12-36 semanas con un **nivel de evidencia 1b grado de recomendación A.**

La reinfusión ETN en pacientes que lo han suspendido previamente produce eficacia clínica similar a la observada antes de la suspensión. **Nivel de evidencia 4 grado de recomendación C.**

Medline

((("Spondylitis, Ankylosing"[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 pre radiological)) AND (("Treatment Outcome"[Mesh] OR outcome, treatment OR rehabilitation outcome OR outcome, rehabilitation OR treatment effectiveness OR effectiveness, treatment OR treatment efficacy OR efficacy, treatment))) AND (((((((((((("Tumor Necrosis Factors/antagonists and inhibitors"[Mesh] OR necrosis factors, tumor OR tnf receptor ligand OR receptor ligands, tnf OR tumor necrosis factor superfamily ligands)) OR (("TNFR-Fc fusion protein "[Substance Name] OR TNR-001 OR tnfr fc OR TNR 001 OR soluble tumor necrosis factor receptor OR tnf receptor fusion protein OR 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 immune 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 (("adalimumab "[Substance Name] OR d2e7 antibody OR humira OR abbott brand of adalimumab))) OR (("Methotrexate"[Mesh])))) OR (("leflunomide "[Substance Name] OR N- AND (4-trifluoromethylphenyl) AND -5-methylisoxazole-4-carboxamide OR HWA 486 OR HWA-486 OR SU101 OR arava OR hoechst brand of leflunomide OR aventis pharma brand of leflunomide OR aventis behring brand of leflunomide OR aventis brand of leflunomide))) OR (("Sulfasalazine"[Mesh] OR sulphasalazine OR salazosulfapyridine OR salicylazosulfapyridine OR azulfidine OR azulfidine OR pharmacia brand 1 of sulfasalazine OR azulfidine OR colo-pleon OR colo pleon OR henning berlin brand of sulfasalazine OR sanofi synthelabo brand of sulfasalazine OR pleon OR ulco OR alphapharm brand of sulfasalazine OR salazopyrin OR azulfidine en-tabs OR azulfidine en tabs OR pyralgin en OR pharmacia brand 2 of sulfasalazine OR sulfasalazine medac OR medac brand of sulfasalazine OR sulfasalazine fna OR fna brand of sulfasalazine OR ucine OR ashburn brand of sulfasalazine OR sulfasalazine heyl OR sulfasalazine heyl OR heyl brand of sulfasalazine OR ratio-sulfasalazine OR ratio sulfasalazine OR ratiopharm brand of sulfasalazine))) OR (("Cyclosporine"[Mesh] OR cyclosporin OR cyclosporine a OR ciclosporin OR cyclosporin a OR neoral OR sandimmune OR sandimmun OR restasis OR sandimmun neoral OR neoral, sandimmun OR cya-nof OR cya nof OR csa-neoral OR csa neoral OR csa neoral OR OL 27-400 OR OL 27 400 OR OL 27400))) OR (("Azathioprine"[Mesh] OR azothioprine OR azathioprine sulfate OR azathioprine sodium salt OR imuran OR immuran OR imurel))) OR (("Cyclophosphamide"[Mesh] OR cyclophosphan OR cyclophosphane OR procytox OR sendoxan OR B-518 OR neosar OR cyclophosphamide, AND isomer OR cyclophosphamide, AND (R) AND isomer OR cyclophosphamide, AND (S) AND isomer OR cytoxan OR endoxan OR NSC-26271 OR cyclophosphamide monohydrate OR monohydrate, cyclophosphamide))) OR (("Interleukin 1 Receptor Antagonist Protein"[Mesh] OR urine-derived il1 inhibitor OR il1 inhibitor, urine-derived OR urine derived il1 inhibitor OR il1 febrile inhibitor OR febrile inhibitor, il1 OR interleukin 1 inhibitor, urine OR il-1 inhibitor, urine OR il 1 inhibitor, urine OR urine il-1 inhibitor OR IL-1Ra OR antril OR synergen brand of anakinra OR anakinra synergen brand OR kineret OR amgen brand of anakinra OR anakinra amgen brand OR anakinra))) 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 (("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))))))

Limits: Humans, Clinical Trial, Meta-Analysis, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial, Classical Article, Clinical Conference, Clinical Trial, Phase I, Clinical Trial, Phase II, Clinical Trial, Phase III, Clinical Trial, Phase IV, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Evaluation Studies, Guideline, Historical Article, Journal Article, Multicenter Study, Validation Studies, English, French, Spanish

- Embase y Cochrane

1. (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 Bechterew Disease or Bekhterev Disease or Morbus Bechterew OR Spinal Ankylosis or Spine Ankylosis or Spondylarthritis Ankylopoietica or Spondylarthritis Ankylosans or Spondylarthrosis Ankylopoietica or Spondylitis Ankylopoetica or Spondylitis Ankylopoietica or Spondylitis, Ankylosing or Spondyloarthritis Ankylopoietica or Vertebral Ankylosis).af.
2. Ankylosing Spondylitis.mp. or Ankylosing Spondylitis/
3. (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).af.
4. 1 or 3 or 2
5. Etanercept/
6. (Enbrel or Recombinant Tumor Necrosis Factor Receptor Fc Fusion Protein or "Tnr 001" or Tnr001 or Tumor Necrosis Factor Receptor Fc Fusion Protein).af.
7. (TNFR-Fc fusion protein or TNR-001 or TNTR-Fc or "TNR 001" or soluble tumor necrosis factor receptor or TNT receptor fusion protein or 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).af.
8. 6 or 7 or 5
9. infliximab.mp. or INFLIXIMAB/
10. (Avakine or Remicade).af.
11. (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).af.
12. 11 or 10 or 9
13. adalimumab.mp. or ADALIMUMAB/
14. (Humira or Monoclonal Antibody D2e7 or Trudexa).af.
15. (D2E7 antibody or Humira or Abbott brand of adalimumab).af.
16. 13 or 15 or 14
17. Tumor Necrosis Factor/
18. anti-Tumor Necrosis Factor.mp.
19. Tumor Necrosis Factor Antagonists.mp. or tumor necrosis factor antagonist/
20. Tumor Necrosis Factor/ or Tumor Necrosis Factor Alpha Antibody/ or anti-TNF.mp. or Tumor Necrosis Factor Alpha Inhibitor/ or Tumor Necrosis Factor Antibody/
21. Tumor Necrosis Factor Alpha Antibody.mp. or Tumor Necrosis Factor Alpha Antibody/
22. TUMOR NECROSIS FACTOR ALPHA RECEPTOR.mp. or exp Tumor Necrosis Factor/ or exp Tumor Necrosis Factor/
23. tumor necrosis factor inhibitor.mp. or tumor necrosis factor inhibitor/
24. Methotrexate/
25. Methotrexate.mp. or METHOTREXATE/
26. (Abitrexate or Amethopterin or A Methopterin or Amethopterin or Ametopterin or 4 Amino 10 or Methylfolic Acido r 4 Amino 10 Methylpteroylglutamic Acido r 4 Amino N10

- Methylpteroylglutamic Acido or Antifolan or CI 14377 or CI14377 or Emtexate or Emthexate or Entrexate or Enthexate or Farmitrexate).af.
27. (Folex or Intradose Mtx or Ledertrexate or Methoblastin or Methohexate or Methotrate or r Methotrexat or Methotrexate Sodium or Methoxtrexate or Methrotrexate or Methylaminopterin or Methylaminopterin).af.
28. leflunomide.mp. or LEFLUNOMIDE/
29. (Alpha,Alpha,Alpha Trifluoro 5 Methyl 4 Isoxazolecarboxy para Toluidide or Arava or Hwa 486 or Hwa486).af.
30. Leflunomide/
31. HWA 486 OR HWA-486 OR SU101 OR Arava OR Hoechst Brand of Leflunomide OR Aventis Pharma Brand of Leflunomide OR Aventis Behring Brand of Leflunomide OR Aventis Brand of Leflunomide
32. (Alpha,Alpha,Alpha Trifluoro 5 Methyl 4 Isoxazolecarboxy para Toluidide or Arava or Hwa 486 or Hwa486).af.
33. (HWA 486 or HWA-486 or SU101 or Arava or Hoechst Brand of Leflunomide or Aventis Pharma Brand of Leflunomide or Aventis Behring Brand of Leflunomide or Aventis Brand of Leflunomide).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer name]
34. Sulfasalazine.mp. or Salazosulfapyridine/
35. Sulfasalazine.af.
36. Sulphasalazine.mp.
37. (Sulphasalazine or Salazosulfapyridine or Salicylazosulfapyridine or Azulfidine or Azulfadine or Pharmacia Brand 1 of Sulfasalazine or Asulfidine or Colo-Pleon or Colo Pleon or Henning Berlin Brand of Sulfasalazine or Sanofi Synthelabo Brand of Sulfasalazine or Pleon or Ulcol or Alphapharm Brand of Sulfasalazine or Salazopyrin or Azulfidine EN-tabs or Azulfidine EN tabs or Ppyralin EN or Pharmacia Brand 2 of Sulfasalazine or Sulfasalazin medac or medac Brand of Sulfasalazine or Sulfasalazine FNA or FNA Brand of Sulfasalazine or Ucin or Ashbourne Brand of Sulfasalazine or Sulfasalazin-Heyl or Sulfasalazin Heyl or Heyl Brand of Sulfasalazine or ratio-Sulfasalazine or ratio Sulfasalazine or Ratiopharm Brand of Sulfasalazine).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer name]
38. 35 or 34 or 36 or 37
39. Cyclosporine.mp. or Cyclosporin/
40. (Cyclosporin or Cyclosporine A or Ciclosporin or Cyclosporin A or Neoral or Sandimmune or Sandimmun or Restasis or Sandimmun Neoral or Neoral, Sandimmun or CyA-NOF or CyA NOF or CsA-Neoral or CsA Neoral or CsANeoral or OL 27-400 or OL 27 400 or OL 27400).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer name]
41. 39 or 40
42. AZATHIOPRINE/ or Azathioprine.mp.
43. (Azothioprine or Azathioprine Sulfate or Azathioprine Sodium Salt or Imuran or Immuran or Imurel).af.
44. 42 or 43
45. CYCLOPHOSPHAMIDE/ or Cyclophosphamide.mp.
46. (Cytophosphan or Cyclophosphane or Procytox or Sendoxan or B-518 ORNeosar).af.
47. (Cytophosphan or Cyclophosphane or Procytox or Sendoxan or B-518 or Neosar).af.
48. (Endoxan or NSC-26271 or Cyclophosphamide Monohydrate or Monohydrate, Cyclophosphamide).af.
49. 46 or 45 or 48 or 47
50. Recombinant Interleukin 1 Receptor Blocking Agent/
51. (Interleukin 1 Receptor Antagonist Protein or Urine-Derived IL1 Inhibitor or IL1 Inhibitor, Urine-Derived or Urine Derived IL1 Inhibitor or IL1 Febrile Inhibitor or Febrile Inhibitor, IL1 or

- Interleukin 1 Inhibitor, Urine or IL-1 Inhibitor, Urine or IL 1 Inhibitor, Urine or Urine IL-1 Inhibitor or IL-1Ra or Anril or Synergen Brand of Anakinra or Anakinra Synergen Brand or Kineret or Amgen Brand of Anakinra or Anakinra Amgen Brand or Anakinra).af.
52. (Anakinra or Kineret or Recombinant Interleukin 1 Receptor Antagonist).af.
53. 52 or 50 or 51
54. rituximab.mp. or RITUXIMAB/
55. (Idec C2b8 or Mabthera or Monoclonal Antibody Idec C2b8 or Rituxan or Rituxin).af.
56. (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).af.
57. 56 or 55 or 54
58. abatacept.mp. or ABATACEPT/
59. (Bms 188667 or Bms188667 or Ctl4 Ig or Ctl4ig or Ctl4 Immunoglobulin or Ctl4 Immunoglobulin or Oencia).af.
60. (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 Oencia or BMS 188667 or BMS-188667).af.
61. 59 or 60 or 58
62. Treatment Outcome.mp. or Treatment Outcome/
63. (Medical Futility or Outcome Process Assessment or Outcome Management or Therapy Outcome).af.
64. (Outcome, Treatment or Rehabilitation Outcome or Outcome, Rehabilitation or Treatment Effectiveness or Effectiveness, Treatment or Treatment Efficacy or Efficacy, Treatment).af.
65. 63 or 64 or 62
66. (Clinical Trial or Meta-Analysis or Practice Guideline or Randomized Controlled Trial or Classical Article or Clinical Conference or Clinical Trial or Comparative Study or Controlled Clinical Trial or Guideline or Journal Article or Multicenter Study or Validation Studies).af.
67. 22 or 21 or 18 or 23 or 19 or 17 or 20
68. 27 or 25 or 24 or 26
69. 33 or 32 or 28 or 30 or 31 or 29
70. 53 or 69 or 57 or 61 or 67 or 41 or 12 or 68 or 8 or 38 or 4 or 49 or 16 or 65 or 44
71. 53 or 69 or 57 or 61 or 67 or 41 or 12 or 68 or 8 or 38 or 49 or 16 or 44
72. 4 and 71 and 66 and 65
73. limit 72 to (human and (english or french or spanish))