

Autores:

Miguel Ángel Abad Hernández / Ana Ortiz García

Pregunta a responder:

¿Cuál es la tasa de recaídas en pacientes con EA en tratamiento biológico que ha alcanzado la remisión de la actividad cuando se reduce la dosis de terapia biológica?

1. Metodología:

1.1. Criterios de inclusión y exclusión de estudios:

2.1.1. Criterios de inclusión.

Se seleccionaron aquellos estudios que cumplieran con las siguientes características:

- Pacientes: pacientes adultos con EA en remisión o con bajo grado de actividad de la enfermedad tras tratamiento con terapias biológicas (TB).
- Intervención: reducción de terapias biológicas (excepto rituximab).
- Comparador: mantenimiento de dosis habitual de TB o sin comparación.
- Diseño:
 - Revisión sistemática de ensayos clínicos.
 - Metaanálisis.
 - Ensayos clínicos aleatorizados (ECA).
 - Cohortes.
 - Casos-Control.
 - Estudios descriptivos.
- Medidas de resultado de eficacia en términos de cambios:
 - Recaídas o pérdida de objetivo terapéutico.
 - Duración de la remisión clínica.
 - Tiempo hasta recaída (necesidad de aumento de dosis de TB, necesidad de iniciar una nueva TB, necesidad de tratamiento con corticoides).
- Definiciones:
 - Remisión:
 - BASDAI < 2.
 - Baja actividad clínica:
 - BASDAI < 4.

1.2.- Estrategia de búsqueda para los estudios de eficacia.

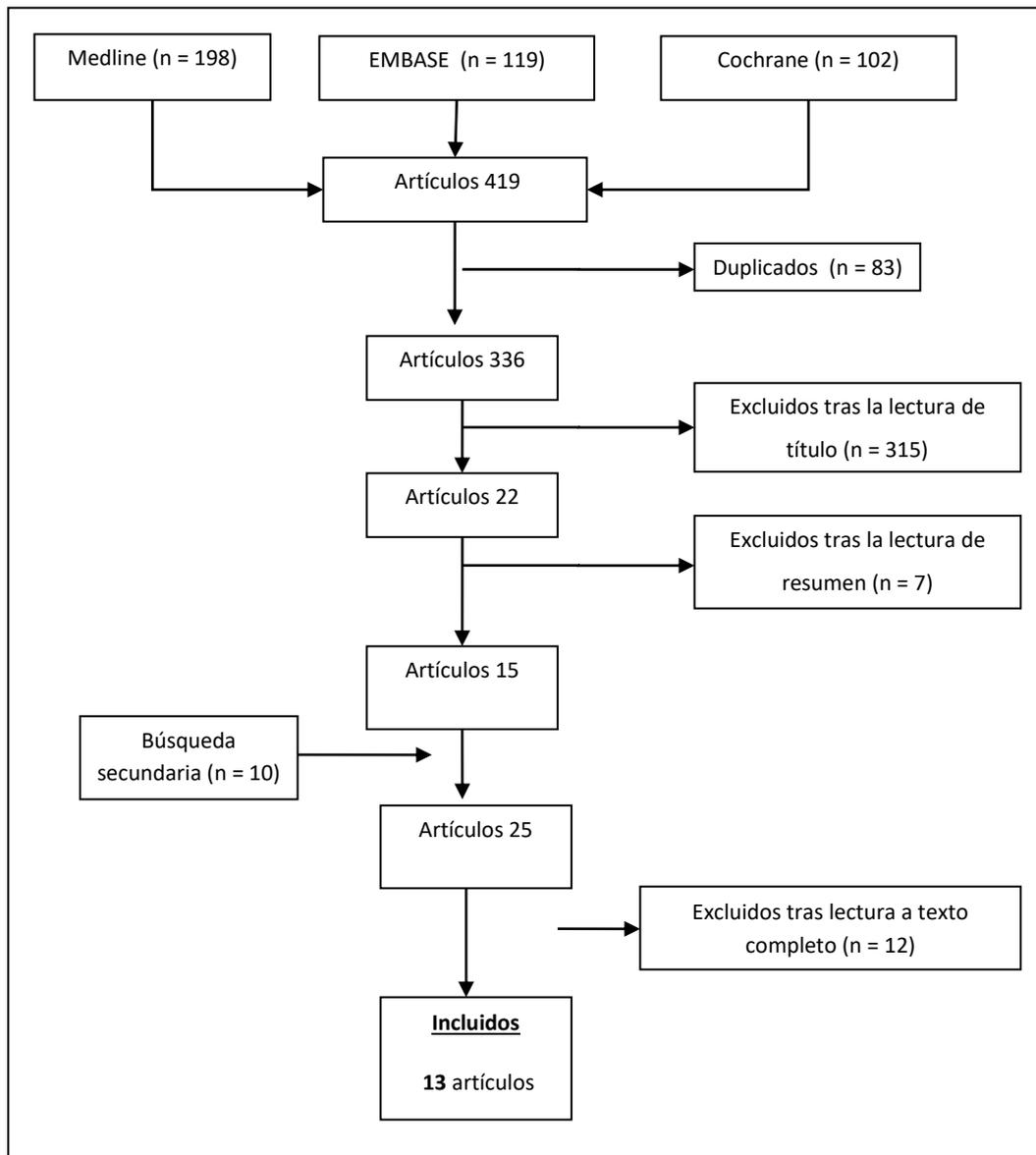
Para esta revisión se evaluaron las siguientes bases de datos bibliográficas:

- Medline: desde 01-01-2013 hasta 10-07-2015.
- Embase: desde 01-01-2013 hasta 10-07-2015.
- Cochrane Central: desde su inicio hasta 10-06-2015.

Se diseñó la estrategia de búsqueda en cada una de las bases de datos, que se incluye de forma detallada el ANEXO 1.

Con el objetivo de recuperar estudios que pudiesen haberse perdido con la estrategia de búsqueda diseñada, se realizó una búsqueda manual en la bibliografía de todos los artículos incluidos en la revisión.

1.3.- Flujo de artículos:



1.4.- Selección de estudios y evaluación de la calidad.

La búsqueda y la selección de estudios para la revisión fueron realizadas por dos revisores (MAAH y AOG) en cuatro pasos:

- Selección tras la lectura de títulos.
- Selección tras la lectura de resúmenes de los seleccionados tras la lectura de títulos.

- Recopilación del texto completo de los estudios seleccionados tras la lectura de resúmenes, evaluación de los mismos y exclusión de aquellos que no cumplieran los criterios de inclusión
- Evaluación del texto completo de los artículos finalmente seleccionados.

Las dudas durante el proceso de selección fueron contrastadas entre los revisores y decididas por consenso.

Para evaluar el nivel de evidencia se utilizó la modificación de los niveles de evidencia del Centro Oxford de Medicina basada en la evidencia (<http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009>) y los niveles de evidencia científica y grados de recomendación SIGN.

De las citas iniciales (n = 419) se eliminaron las duplicadas en las tres bases de datos (n = 83), quedando un total de 336 citas. Se excluyeron 314 tras la lectura de títulos y las 22 citas seleccionadas se redujeron a 15, al eliminar 7 tras la lectura de resúmenes, a las que se añadieron 10 encontradas en búsqueda secundaria. De las 25 citas seleccionadas (15 de búsqueda, 10 de literatura gris), tras la evaluación a texto completo, se incluyeron 13 en la revisión.

Se decidió incluir en esta revisión los artículos (**Cantini 2013, Navarro-Compan 2011 y Paccou 2012**) incluidos en las RS realizadas para el consenso de optimización de terapia biológico SER-SEF (**González Alvaro 2015**), para aportar a los panelistas información que incluyese toda la literatura disponible sobre este tema.

De los 13 artículos incluidos, 12 incluían ETN, 6 INF y 5 ADA. En 8 de los artículos sólo se estudiaba un fármaco; en 7 solo ETN, en uno sólo IFX, y en los 5 restantes se incluían ETN, ADA e INF.

De los 12 citas que hacen referencia a ETN, 2 son EC (**Cantini 2013 y Yates 2015**), 6 son estudios prospectivos en los que se realizaron estrategias de disminución de dosis a pacientes con baja actividad y/o remisión tras DE (en periodos variables según estudios) para valorar respuesta (**Almirall 2015, Arends 2015, De Stefano 2014, Lee 2008, Navarron-Compan 2011 y Zavada 2014**) y 4 son estudios retrospectivos (**Borrás-Blasco 2014, Lee 2010, Paccou 2012 y Plasencia 2015**) en los que se revisaron retrospectivamente las historias clínicas de los pacientes en los que se había realizado una estrategia de disminución de dosis. En el estudio de **Plasencia 2015** se comparó una cohorte española con DR y una cohorte holandesa con DE.

De las 6 citas que hacen referencia a IFX, 4 son estudios prospectivos. En los de **Almirall 2015, Arends 2015, Morck 2013** se realizaron estrategias de disminución de dosis a pacientes con baja actividad y/o remisión tras DE (en periodos variables según estudios) y en el de **Zavada 2015** se compararon retrospectivamente dos grupos de pacientes del registro ATTRA, uno con DE y otro con DR. En los otros 2 estudios (**Paccou 2012 y Plasencia 2015**) se revisaron retrospectivamente las historias clínicas de los pacientes en los que se había realizado una estrategia de disminución de dosis, en el estudio de (**Plasencia 2015**) se comparó una cohorte española con DR y una cohorte holandesa con DE. ,

De los 5 estudios que incluyen ADA, 3 son observacionales prospectivos (**Almirall 2015, Arends 2015, Zavada 2014**) en los en los que se realizaron estrategias de disminución de dosis a pacientes con baja actividad y/o remisión tras DE (en periodos variables según estudios) y 2 son retrospectivos (**Paccou 2012 y Plasencia 2015**) en los que se revisaron retrospectivamente las historias clínicas de los pacientes en los que se había realizado una estrategia de disminución de dosis, en el estudio de (**Plasencia 2015**) se comparó una cohorte española con DR y una cohorte holandesa con DE.

En el ANEXO 2 se incluye un resumen de alguno de los artículos excluidos, que aunque no aportan datos específicos que respondan a la pregunta planteada en esta RS pueden ser útiles a los panelistas.

ESTUDIOS EXCLUIDOS: Anexo 3.

ABREVIATURAS: Anexo 4.

2. Resultados:

- A continuación se resumen los artículos incluidos.
- Se ha decidido agrupar los estudios en 3 bloques:
 1. Estudios que solo incluían ETN (n = 7).
 2. Estudios que solo incluían IFX (n = 1).
 3. Estudios que incluían a más de un anti-TNF (n = 5), todos incluían ADA, ETN e IFX.
- En la tabla de evidencia se exponen los estudios según estos 3 bloques y en cada bloque por orden alfabético para facilitar su localización.

ETANERCEPT

Borras-Blasco 2014.

- **Objetivo del estudio:** Determinar el impacto clínico y económico de la utilización de dosis reducidas de ETN en pacientes con AR, APS y EA en remisión clínica mantenida
- **Diseño del estudio:** Estudio retrospectivo observacional. Un solo Centro. Se recogieron datos de historia clínica y del servicio de Farmacia.
- **Periodo de realización:** Enero 2005 a junio 2013
- **Población:**
 - o Se incluyó total de 185 pacientes: 98 AR, 47 EA y 40 APs.
 - o De estos pacientes 39 (21%) recibieron ETN25 semanal (24 AR, 8 EA y 7 APs).
 - o Solo incluidos pacientes que habían sido tratados con ETN25 al menos 6 meses.
 - o No dan características basales según enfermedades. Únicamente se indica que en los 39 pacientes incluidos 20 eran mujeres (51,25), la edad media era de 53 ± 7 años
 - o **Criterios de inclusión:** Pacientes con AR (criterios ACR) EA (criterios NY modificados) y APs (no se indican criterios utilizados) que iniciaron ETN50/semana entre 01-2005 y 12-2012 y que mantenían remisión clínica definida por (DAS28 < 2,6 o BASDAI < 2) durante al menos 1 año y presentaban un daño estructural lento/ leve.
- **Intervenciones:**
 - o **DR:** Cambio de ETN50/semana a ETN 25/semana (tratamiento con ETN25/semana al menos durante 6 meses)
 - o Se permitía uso de AINE y FAME (SSZ, MTX, LEF CSA) y Cs durante el estudio.
- **Variables de desenlace:**
 - o Se recogieron datos del servicio de farmacia y de las historias clínicas de los pacientes. Se recogieron las siguientes variables:
 - Actividad clínica utilizando DAS28 y BASDAI.
 - Cambio a dosis previa de ETN.
 - Suspensión o cambio a otra TB y motivos del cambio.
 - Progresión estructural valorada bajo condiciones de práctica clínica, según el reumatólogo.
 - Costes.
- **Resultados:**
 - o Entre enero de 2006 y junio de 2013 un total de 185 pacientes (98 AR, 47 EA y 40 APs) estaban recibiendo ETN 50. Durante este periodo, un total de 39 pacientes recibieron ETN 25 semanal (24 AR, 8 EA y 7 APs) al menos 0,5 años ($2,6 \pm 2$)

- Al final del estudio (junio 2013) continuaban con ETN25 semanal un 74%, con una duración media del tratamiento con ETN 25 semanal al final del $2,8 \pm 2$ años (rango 0.7-7 años).
 - Del total de pacientes con AR (n=24) que iniciaron ETN 25 semana, 17 (70 %) estaban recibiendo ETN 25 semanal al final del estudio con una duración media de $3,5 \pm 2,5$ años (rango 0.7-7 años). El resto de los 7 pacientes (30%) no mantuvieron disminución de dosis, 5 debido a reactivación de la enfermedad (4 volvieron a dosis previa de ETN 50 semanal y 1 cambio a ADA; alcanzando todos la remisión clínica), y los 2 restantes suspendieron tratamiento por efectos adversos (1 reacción alérgica y 1 uveítis). El tiempo medio de tratamientos de estos 7 pacientes con ETN fue de $1,8 \pm 1,2$ años.
 - De los 8 pacientes con EA que iniciaron ETN 25 semanal, el 100 % mantuvo la reducción de dosis, con una duración media de $2,9 \pm 1$ año
 - De los 7 pacientes con APs que iniciaron ETN 25 semanal, 4 pacientes (57%) continuaron recibiendo ETN 25 semanal, con una duración media de tratamiento con ETN 25 semanal de $1 \pm 0,3$ años. El resto de pacientes (n=3) no mantuvo la reducción de dosis, 2 por reactivación de la enfermedad (volviendo a dosis previa alcanzando remisión clínica) y un paciente suspendió tratamiento por efectos adversos (infarto de miocardio). Estos 3 pacientes mantuvieron el tratamiento con ETN 25 semanal con una duración media de $3,2 \pm 2,1$ años.

- Tabla con pacientes tratados con ETN 25 semanal al final del estudio y datos de actividad:

	Total patients	RA	AS	PA
N	29	17	8	4
Mean time on ETN25 (years)	2.5 ± 1.8 range 0.5 - 7.0	3.4 ± 2.5	2.7 ± 1.1	0.9 ± 0.2
DAS28/BASDAI - basal		4.6 ± 1.1	5.2 ± 1.9	2.4 ± 1.2
DAS28/BASDAI - ETN25 start		2.2 ± 0.2	2.1 ± 0.4	1.7 ± 0.4
DAS28/BASDAI - final		1.9 ± 0.5	2.0 ± 0.4	2.1 ± 0.4

Mean time on ETN25 and clinical outcomes.

- **Conclusión autores:** La reducción de ETN 50 semanal a ETN 25 semanal, produce un ahorro económico con un mantenimiento de respuesta clínica en una proporción alta de los pacientes, después de estar al menos un año en remisión clínica con ETN 50 semanal.
- **Comentario:** Los autores no dan datos de basales de las distintas patologías incluidas en el estudio. No se indica si la evaluación del DAS/BASDAI estaba recogida en la historia clínica del paciente o se calculó con los datos de la misma. Aunque los datos del estudio se indica que están basados en los datos del departamento de reumatología no se indica si los reumatólogos participan en el estudio. Mi opinión es que es un estudio enfocado de forma muy sesgada al gasto y que no ofrecen datos sobre características basales de pacientes, uso de otros fármacos (FAME, AINE, CS) que podrían influir en resultado final. Asimismo se indica que se recogen datos

radiológicos, pero no aparecen resultados. La farmacia Hospitalaria ha recibido honorarios de consultaría de Pfizer.

- **Niveles de evidencia:**

- Al tratarse de un estudio retrospectivo no se aplican escalas SIGN ni Jadad
- Nivel de evidencia:
 - SIGN: 3.
 - Oxford 4.

Cantini 2013.

- **Objetivo del estudio:** Evaluar la proporción de pacientes con EA que se mantienen en remisión clínica tras la reducción de dosis ETN 50 semana a ETN 50 cada 2 semanas, comparado con los pacientes que recibían ETN 50 semana
- **Diseño del estudio:** Ensayo randomizado prospectivo abierto. Un único centro.
- **Periodo de realización:** enero 2005 a diciembre 2009.
- **Población:**
 - Se incluyó un total de 78 pacientes con EA (según criterios NY modificados) tratados con ETN 50 semanal y naive a biológicos. En enero 2010, 43 pacientes (55,1%) se encontraban en remisión
 - No existían diferencias en características basales entre ambos grupos respecto a sexo, edad, duración de la enfermedad. VSG, PCR, BASDAI, BASFI, BASMI, Schober modificado, distancia dedo-suelo, expansión torácica

Clinical parameter	Baseline	
	Group 1 Etanercept 50 mg eow	Group 2 Etanercept 50 mg weekly
Patient (n)	22	21
Male (n, %)	18 (81.8%)	16 (76.1%)
Female (n, %)	4 (18.1%)	5 (23.8%)
Age (years, median)	37	38
Disease duration (years, median)	13	12
ESR (mm/hour)	11.8 ± 3.2	10.6 ± 2.4
CRP (mg/dL)	0.28 ± 0.21	0.32 ± 0.12
BASDAI	2.4 ± 0.3	2.3 ± 0.4
BASFI	2.6 ± 1.4	2.5 ± 1.3
BASMI	3.0 ± 1.2	3.1 ± 0.8
Modified Schober test (cm)	2.9 ± 1.65	3.0 ± 1.23
Fingertip to floor distance (cm)	6.5 ± 3.2	6.1 ± 2.5
Chest expansion (cm)	4.1 ± 0.22	4.0 ± 0.67

- **Intervenciones:**

- **Fase 1:** Se trató a 78 pacientes con EA con ETN 50 semanal y fueron evaluados en enero 2010 para valorar remisión clínica.
- **Fase 2:** 43 pacientes de la fase 1 que se encontraban en remisión clínica (no se indica el tiempo que estuvieron en remisión clínica) fueron randomizados a ETN 50 semana (n=21) o ETN 50 cada 14 días (n=22).

- **Variables de desenlace:**

- **Variable de desenlace primaria:** porcentaje de pacientes con EA que se mantenían en remisión clínica tras la reducción de dosis, comparado con los pacientes seguían con DE..

- Variables desenlace secundarias: porcentaje de pacientes con EA que se mantenían en remisión clínica, duración de remisión clínica tras disminución de dosis, tiempo hasta recidiva y frecuencia de efectos adversos.
- Oras medidas de desenlace: respuestas ASAS 20,50 y 70, mejoría en BASDAI, BASMI y BASFI; metrología expansión torácico, distancia dedo-suelo; número articulaciones inflamadas y dolorosas; número de dedos con dactilitis; VSG, PCR y número y severidad de efectos adversos
- Se evaluó a los pacientes basalmente, en semana 4, en semana 12 y posteriormente cada 12 semanas
 - Definición remisión: BASDAI < 4, no afectación extra-axial (artritis periférica, dactilitis o tenosinovitis) ni uveítis y reactantes de fase aguda normales.
 - Definición de recaída: pacientes que presentaran durante el seguimiento BASDAI > 4 o cualquiera de las manifestaciones mencionadas en la definición de remisión.
- **Resultados:**
 - Al final del seguimiento 86,3% (19/22) de las pacientes tratados con DR permanecían en remisión vs 90,4% (19/21) de los pacientes tratados con ETN 50/semanal.
 - Tiempo seguimiento en meses: grupo DR 22 ±1,1 vs grupo DE 21 ±1,6 meses
 - El tiempo hasta recaída ocurrió a los 8 ± 3,2 meses en el grupo DR vs 10 ± 1,1 meses en el grupo DE.
 - Se produjo recaída en 13,6% (3 pacientes) del grupo DR vs 9,5 % (2 pacientes) del grupo DE.
 - En el grupo DR, en los 3 pacientes que presentó recaída se prescribió DE y los pacientes entraron en remisión en un tiempo medio de 5,1 ± 2,4 meses
 - Dos pacientes en tratamiento con DE presentaron reactivación y fueron cambiados a otro anti-TNF.
 - Tabla resumen e datos clínicos al final del seguimiento:

	Grupo DR	Grupo DE
BASDAI	2,5 ± 0,7	2,3 ± 0,87*
BASFI	2,5 ± 1,1	2,4 ± 0,9*
BASMI	3,1 ± 1,1	3,1 ± 1,2*
Remisión	N=19 (86,3%)	N= 19 (90,4 %)*
Recaída	N=3 (13,6 %)	N= 2 (9,5 %)*
Tiempo hasta recaída (meses)	8 ± 3,2	10 ± 1,1*
Seguimiento (meses)	22 ± 1,1	21,6 ± 1,6*
VSG mm/h	10,2 ± 2,4	11,1 ± 1,8*
PCR mg/L	0,38 ± 1,13	0,26 ± 0,24*

* ns

- Al final del seguimiento no existían diferencias significativas en otras variables evaluadas; Schober modificado, expansión torácica, distancia dedo-suelo
- Al final del seguimiento de un 100% de los pacientes que completo seguimiento (n=66) (de los 78 pacientes iniciales, sin tener en cuenta DE o DR) cumplían criterios ASAS 20, un 72,7% ASAS 50 y un 55% ASAS 70. Un 55,1 % presentaban remisión. No dan datos de los grupos ETN50 cada 14 días y ETN50 semanal por separado.
- **Conclusión autores:** En pacientes con EA en remisión en tratamiento con ETN a dosis estándar, una reducción de dosis de ETN (de 50 semanal a 50 cada 14 días), mantiene la remisión en un

alto porcentajes de los pacientes sin diferencias significativas respecto al grupo que mantenía DE. Este resultado podría tener importantes implicaciones económicas.

- **Comentario:**
 - No se especifica el tiempo de duración de actividad baja antes del inicio del estudio.
 - No se indica método de aleatorización.
 - No se permitía uso AINE y/o Cs sistémicos y/o intraarticulares.
- **Niveles de evidencia:**
 - SIGN Checklist
 - 1.1 Si
 - 1.2 No se puede saber
 - 1.3 No
 - 1.4 No
 - 1.5 Si
 - 1.6 Si
 - 1.7 Si
 - 1.8 SI
 - 1.9 Si
 - 1.10 No disponible

 - 2.1 Aceptable
 - 2.2 Hay defectos de forma como que no se indica método de randomización, no es cegado y no se indica uso de fármacos concomitantes, por lo demás bien.
 - 2.3 Si
 - 2.4 Ver comentarios autor

 - Jadad 1

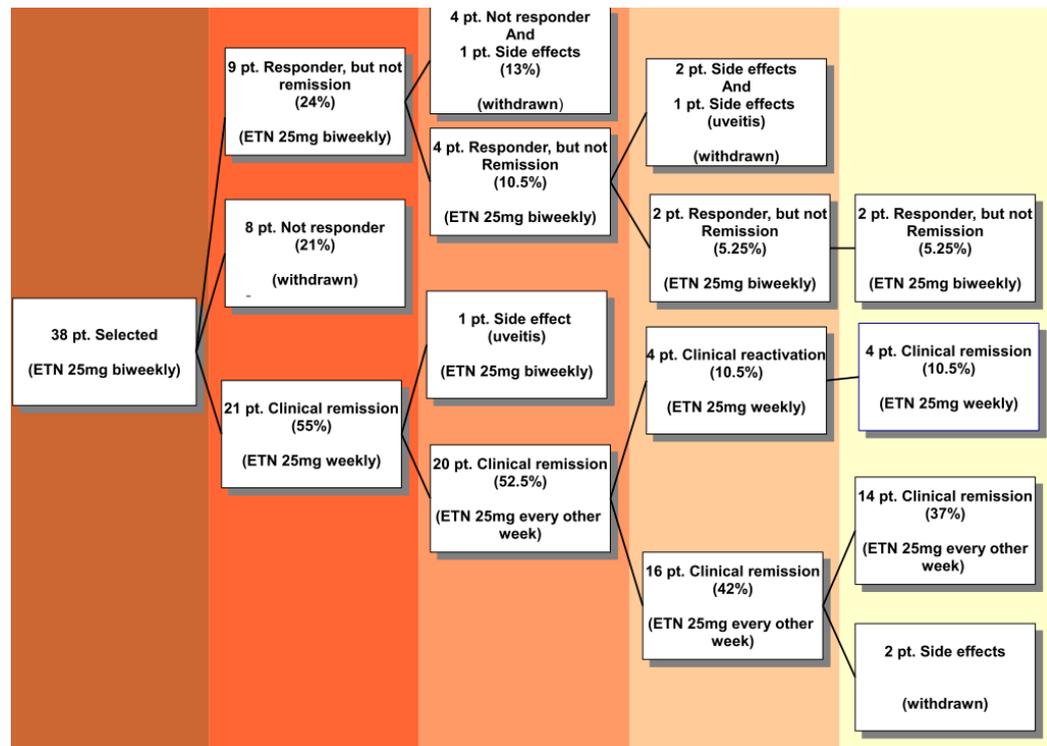
 - Nivel de evidencia:
 - Oxford: 2b.
 - SIGN: 1-

De Stefano 2014

- **Objetivo del estudio:** Evaluar si en pacientes con EA en remisión clínica con ETN 25 2 veces semana pueden cambiar a ETN 25 semanal o cada 2 semanas.
- **Diseño del estudio:** Estudio prospectivo abierto. Un único centro.
- **Periodo de realización:** Enero 2007 a diciembre 2010.
- **Población:**
 - Pacientes con EA (criterios modificados de NY) con afectación radiológica (I-III). Un total de 38 pacientes
 - **Criterios de inclusión:** Pacientes con enfermedad activa al menos durante un año definida como BASDAI > 4 a pesar de tratamiento con AINES y edad entre 18-65 años.
 - **Criterios de exclusión:** presencia de comorbilidad significativa, incluyendo: infección activa, IC clase NYHA II/IV, aumento de enzimas hepáticas, creatinina sérica > 1,2 mg/l, abuso de alcohol o drogas, embarazo y enfermedades desmielinizantes.

- Características basales de población: Duración media de la enfermedad $3,4 \pm 1,8$ años, edad media al inicio del estudio 44 ± 12 años, 76 % varones, HLAB27 positivo 87%, inflamación de al menos una articulación 15 %, pacientes con entesitis 10% episodios de uveítis previa 8 %. BASDAI media $6,8 \pm 1,1$, BASFI medio $6,6 \pm 1,2$, VGP de la enfermedad $7,4 \pm 2,2$ y PCR de $2,5 \pm 2,4$ mg/dl.
- **Intervenciones:**
 - DR: DR1 ETN 25 semana y DR2 ETN 25 cada 2 semanas.
 - DE: ETN 25 2 veces semana.
 - En base a un protocolo, los pacientes que se encontraban en remisión clínica parcial con DE en semana 12 y 16 se les cambio a DR1.
 - Si la remisión clínica persistía en semana 24 y 28 se les cambio a DR2 hasta la conclusión del estudio si se mantenía la remisión clínica en semanas 36 y 46.
 - En caso de aumento de actividad se volvía a la dosis previa.
 - Periodo de seguimiento de los pacientes fue de 1 año.
- **Variables de desenlace:**
 - Los pacientes fueron evaluados durante 1 año y evaluados basalmente y cada 3 meses. En cada visita se evaluaban de rutina: BASDAI, VGP de la enfermedad (1-10), VGP del dolor (EAV 1-10), BASFI, MASES y recuento de articulaciones inflamadas (64 articulaciones).
 - Variable de desenlace 1ª: porcentaje de pacientes con respuestas ASAS20, ASAS 40, ASAS5/6 y remisión parcial en semana 12.
 - Variables de desenlace 2ª: proporción de pacientes con remisión parcial persistente en semana 48 con ETN 25 semanal o ETN 25 cada 2 semanas
- **Resultados:**
 - En semana 12: el porcentaje de pacientes con respuesta ASAS 20 fue de 79 % (30 pacientes), ASAS 40 59% (22 pacientes) y ASAS 5/6 62 % (24 pacientes).
 - En la semana 12 un 55% (n=21) se encontraba en remisión parcial ASAS, un 24 % (n=9) presentaban repuesta pero no se encontraban en remisión y un 21 % (n=8) fueron no respondedores.
 - Los 21 (55%) pacientes que se encontraban en remisión parcial ASAS cambiaron a DR1, los 9 pacientes con respuesta ASAS pero no en remisión parcial continuaron con DE.
 - En semana 24 de los 9 pacientes que seguían con DE con respuesta ASAS pero no en remisión, 4 suspendieron tratamiento por ineficacia, 1 por efectos adversos y 4 continuaron presentando respuesta ASAS pero no remisión y continuaron con DE.
 - En semana 24:
 - 20/21 pacientes en remisión clínica con DR1 (95%) mantenían remisión clínica, por lo que cambiaron a DR2 y 1 volvió a DE por presentar un episodio de uveítis.
 - En semana 36:
 - un 42% de los pacientes (n=16) seguían presentando remisión clínica con DR2 y un 10,5 % (n= 4) presentó reactivación clínica por lo que volvieron a DR1, estos 4 pacientes presentaron remisión clínica hasta el final del estudio (semana 48).
 - Es decir 16/21 pacientes que iniciaron DR (76%) mantenían remisión clínica.
 - De los 16 pacientes en remisión clínica en semana 36 con DR2, 14 seguían en remisión clínica en semana 48 y el resto 2 pacientes suspendieron tratamiento por efectos adversos (cáncer de colón y ascitis). Es decir un 66,6% de los pacientes que iniciaron DR se mantenía en remisión en semana 48.

- En semana 36, de los 4 pacientes con DE respondedores pero no en remisión clínica 2 suspendieron 36 por efectos adversos y los otros 2 pacientes siguieron presentando respuesta clínica pero no remisión hasta semana 48
- Al final del estudio en semana 48 18 pacientes (47%) permanecían en remisión, 4 (10%) con ETN25 semanal y 14(37%) con ETN 25 cada 2 semanas.
- No existieron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de efectos adversos entre los grupos.
- De los 21 pacientes que iniciaron DR en semana 12, al final de estudio en semana 48:
 - Un 85 % (18) permanecía en remisión (DR1+ DR2)
 - Un 66,6% (n=14) permanecían en remisión con DR2 (DR según protocolo sin recaídas)
 - Un 19.7 %(n=4) permanecía en remisión con DR1 (presentaron recaída en semana 36 con DR2 con recuperación respuesta al volver a DR1 al final de estudio en semana 48)
 - 2 pacientes suspendieron tratamiento entre semana 36 -48 por efectos adversos y uno volvió a DE entre semana 12-24 por presentar uveítis.
- En la siguiente figura se resumen los resultados:



- **Conclusión autores:** Un alto porcentaje de pacientes con ETN 25 2 veces semana alcanza la remisión clínica en los 3 primeros meses y un porcentaje sustancial mantiene la remisión parcial al cambiar a ETN 25 cada 2 semanas. Asimismo los pacientes que presentan reactivación de la enfermedad presentan de nuevo remisión al volver a dosis previa. Por lo tanto el espaciamento de dosis de ETN es posible en pacientes con una duración corta de enfermedad.
- **Comentario:** El ajuste de dosis se realiza según un protocolo y de acuerdo con evolución clínica, situación que es muy similar a la práctica clínica habitual. La duración de baja actividad antes del inicio de la reducción de dosis es baja, solo 12 semanas (en consenso SER-SEFH se recomienda un mínimo de 6 meses), a pesar de lo cual un porcentaje alto de los pacientes (85,6%) mantenía

remisión clínica al final del estudio con DR de ETB (66,6 % con ETN 25 cada 2 semanas, y 19 % con ETN 25 semanal)

- **Niveles de evidencia:**

- Al tratarse de un estudio prospectivo observacional no se aplican escalas SIGN ni Jadad
- Nivel de evidencia:
 - SIGN: 2+.
 - Oxford: 2b.

Lee 2008

-**Objetivo del estudio:** Evaluar si la reducción de dosis de ETN es eficaz en el mantenimiento de la remisión y cuál era el efecto de la suspensión del tratamiento

-**Diseño del estudio:** Estudio prospectivo abierto.

- **Periodo de realización:** Mayo 2005 a octubre 2006.

- **Población:**

- Pacientes con EA (criterios de NY) que estaban sintomáticos a pesar del uso de 2 AINES al menos durante 3 meses. Se incluyó un total de 27 paciente
- **Características basales de los pacientes:** Sexo 88 % varones, edad: $30 \pm 5,4$ años, duración media de la enfermedad $7,5 \pm 6,5$ años, edad inicio de síntomas $22,3 \pm 7$ años, edad al diagnóstico $25,5 \pm 6$ años, HLAB27 positivo 96,2 %, artritis periférica (74,1%), uso de AINE (100%), uso de MTX (3,7 %), uso de SSZ (55,5%).
- **Criterios de elegibilidad:** Enfermedad activa definida por BASDAI ≥ 4

- **Intervenciones**

- Se inició ETN a dosis de 50 mg/semana durante 12 semanas. Posteriormente los pacientes iniciaron DR con ETN 25 mg semana durante 42 semanas y finalmente el tratamiento fue suspendido

- **Variables de desenlace:**

- Se realizaron evaluaciones inicialmente cada mes durante 3 meses y cada 2-3 meses los restantes 6 meses.
- Tras la suspensión del tratamiento los pacientes fueron reevaluados mensualmente hasta recurrencia de la actividad.
- Se evaluaron: VSG, PCR, BASDAI y BASDAI 50.
- **Definición respuesta al tratamiento:** disminución de BASDAI $< 50\%$ comparada con la basal.

- **Resultados:**

- De los 27 pacientes que iniciaron tratamiento con ETN 50 semanal 3 lo habían suspendido por falta de respuesta.
- De los 23 pacientes que completaron las primeras 12 semanas (en los que se realizó DR): 18 completaron tratamiento con ETN25 mg semanal al final de los 9 meses del estudio (6 meses con ETN 25 semanal). Seis pacientes abandonaron el tratamiento con DR (un paciente empeoro al mes de iniciarse la DR y volvió a ETN a DE, en los otros 5 se perdió el seguimiento)
- A los 9 meses el BASDAI medio de los 18 pacientes que seguían en tratamiento era de $2,1 \pm 1,3$.

La Curva de supervivencia tras la suspensión del tratamiento se muestra en la siguiente figura.

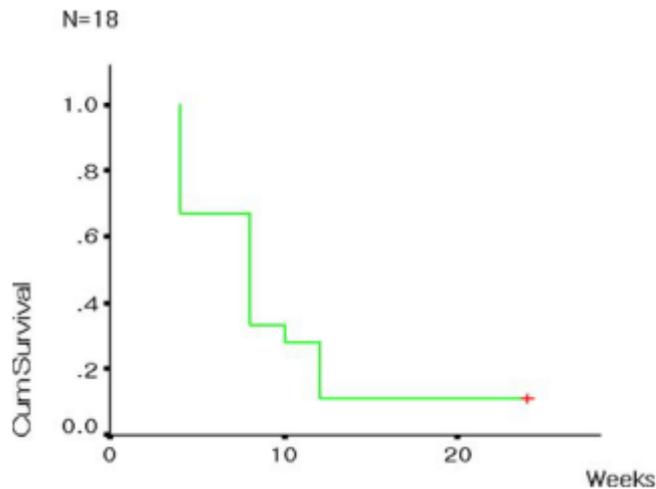


Fig. 1 Kaplan-Meier survival curve after discontinuation of etanercept

- Tras la suspensión de ETN el tiempo medio hasta la recurrencia fue de $9,2 \pm 6,1$ semanas.
- **Conclusión autores:** Tras obtener remisión con ETN 50 semanal durante 12 semanas la reducción de dosis a ETN 25 semanal es efectiva en el mantenimiento de la remisión. Los autores reconocen que debido al pequeño número de pacientes no se pueden generalizar sus resultados.
- **Comentario:** No dan datos de porcentaje de pacientes en remisión al final del estudio, aunque el BASDAI medio de los pacientes en tratamiento con ETN 25 mg semanal al final del estudio fue de $2,1 \pm 1,3$. Tampoco dan datos de uso de AINEs y/o FAME
- **Niveles de evidencia:**
 - Al tratarse de un estudio prospectivo observacional no se aplican escalas SIGN ni Jadad
 - Nivel de evidencia:
 - SIGN: 2 +.
 - Oxford: 2b.

Lee 2010

- **Objetivo del estudio:** Valorar si el alargamiento del intervalo de dosis de ETN es efectivo en pacientes con EA.
- **Diseño del estudio:** Estudio retrospectivo de un solo centro.
- **Periodo de realización:** Noviembre de 2004 a noviembre de 2009.
- **Población:**
 - Se incluyó a un total de 109 pacientes con AR y 79 pacientes con EA que habían iniciado ETN en el periodo del estudio. Los pacientes con EA cumplían criterios de NY modificados.
 - **Características basales población EA:** Duración media de la enfermedad $8,7 \pm 5,7$ años, edad media $35 \pm 10,8$ años, varones 89,8 %, HLAB27 positivo 91,22 %, edad al inicio de ETN $32,5 \pm 10,7$, duración de ETN $24,7 \pm 14,4$ meses. Variables clínicas: VSG $60,7 \pm 34,7$, PCR $3,7 \pm 4,1$ (mg/dl), BASDAI $8,5 \pm 1,3$, uso previo de TB 6 pacientes (5,6%), uso de AINEs 100%, uso de FAME: MTX 38,5%, SSZ 93,6%, LEF 1,8 % e HCQ 0,9 %.
 - Todos los pacientes iniciaron tratamiento con ETN con DE cumpliendo los criterios del instituto coreano de salud:
 - Pacientes con EA debían cumplir los siguientes criterios: Actividad clínica definida por BASDAI > 4 , evidencia de sacroileitis (grado ≥ 2 bilateral o ≥ 3 unilateral, y fallo a AINE o FAME durante al menos tres meses consecutivos. Asimismo en la evaluación a los 3

meses tras inicio de tratamiento debía haberse producido una disminución del al menos el 50% en BASDAI o un valor absoluto del al menos 2 unidades de BASDAI para continuar con TB. Asimismo era precisa una evaluación cada 6 meses para demostrar el mismo grado de eficacia que el observado a los 3 meses.

- **Intervenciones:**

- o **DE:** La dosis de ETN inicial fue de ETN 25 mg dos veces en semana (la única dosis disponible en Corea).
- o **DR:** ETN 25 mg cada 5 días y posteriormente cada 7, 9, 11 y 13 días según un esquema paso a paso y basándose en los objetivos de tratamiento y la mejoría subjetiva del paciente en cada
- o En caso de discontinuación de tratamiento se recogía el motivo.

- **Variables de desenlace:**

- o BASDAI según se indicada en el apartado de características del paciente para seguir con la TB. En el caso de EA para poder seguir en TB se requería mantenimiento de una disminución del al menos el 50% en BASDAI o un valor absoluto del al menos 2 unidades de BASDAI para continuar con TB. En el caso de AR para poder seguir en TB se debía observar VSG < 28 o PCR < 2 mg/dl o disminución de un 20 % en alguno de esos parámetros y un 50% de reducción en el número de articulaciones dolorosas o inflamadas

- **Resultados:**

- o En el estudio se indica cual es el intervalo de dosis utilizado en los pacientes con EA y AR y cuál es la evolución de las variables clínicas y analíticas a lo largo de los 21 meses de seguimiento. Los datos se indican en la siguiente tabla:

Table 2 Comparison of the mean \pm SD values at baseline and corresponding duration of etanercept therapy

	Baseline	3 months	9 months	15 months	21 months	p^a	p^b
<i>n</i>	109	104	85	75	63		
Dosing interval (days)	3.5 \pm 0	4.7 \pm 2.1	8.5 \pm 4.9	9.9 \pm 5.8	12.1 \pm 7.0		<0.0001
AS ESR (mm/hr)	60.7 \pm 34.7	20.5 \pm 28.1	20.7 \pm 23.2	20.2 \pm 22.2	22.3 \pm 23.7	<0.0001	0.344
CRP (mg/dL)	3.7 \pm 4.1	0.6 \pm 1.3	0.6 \pm 1.1	0.5 \pm 0.9	0.6 \pm 0.6	<0.0001	0.031
BASDAI	8.5 \pm 1.3	2.3 \pm 1.4	1.6 \pm 1.4	1.0 \pm 0.9	0.6 \pm 0.7	<0.0001	<0.0001
Switch to other biologic agent	0 (0%)	1 (1%)	0	0	0		
<i>n</i>	79	61	35	26	21		
Dosing interval (days)	3.5 \pm 0	4.0 \pm 1.2	4.7 \pm 1.7	5.1 \pm 1.9	5.1 \pm 1.8		0.001
RA ESR (mm/hr)	74.1 \pm 32.6	48.4 \pm 35.7	51.7 \pm 36.1	39.7 \pm 35.1	49.0 \pm 36.4	< 0.0001	0.963
CRP (mg/dL)	3.5 \pm 4.2	0.9 \pm 1.3	0.8 \pm 1.3	0.5 \pm 0.6	0.5 \pm 0.6	< 0.0001	0.178
Switch to other biologic agent	0 (0%)	3 (3.8%)	0	0	1 (1%)		

a Baseline versus 3 months b 3 months versus 21 months

- o Al final del periodo de evaluación (21 meses), en los pacientes con EA el intervalo de dosis medio era de 12, 1 \pm 7 días y el BASDAI de 0,6 \pm 0,6 y un 57,8% seguían en tratamiento.
- o Teniendo en cuenta los criterios del instituto coreano de la salud para seguir con TB, a los 3 meses un 95 % (n=104) de los pacientes que habían iniciado ETN (n=109) presentaba respuesta clínica y al final del estudio un 60,6 % (n=63) de los pacientes que había respondido inicialmente (n=104) seguían en tratamiento con ETN con un intervalo de dosis de fue de 12, 1 \pm 7 días y un BASDAI de 0,6 \pm 0,6.
- o La proporción de pacientes que permanece con dosis de ETN 25 cada 2 semana fue: a 3 meses (67,6 % , n=70) a los 9 meses (29,4 % n=25), a los 15 meses (6,7 % n=5 y a los 21 meses (6,% n=4)

- **Recaídas:**
 - A los 9 meses del inicio del tratamiento, del total de pacientes con respuesta clínica a los 3 meses (n=104) un 18 % había suspendido la TB
 - A los 15 meses lo había hecho un 27 %
 - A los 21 meses un 39%.
 - No se indica el motivo de suspensión (pérdida de eficacia?, efectos adversos?, pérdida de seguimiento?)
- En los pacientes con EA ningún paciente cambio u otro agente biológico a lo largo del seguimiento.
- **Conclusión autores:** El espaciamiento de dosis de ETN en pacientes con EA es efectivo. En los pacientes con AR el espaciamiento de dosis es menos eficaz.
- **Comentario:**
 - Los autores no dan datos de porcentajes de respuesta ni recidivas, se ha obtenido el porcentaje de recidivas y de pacientes que seguían en tratamiento al final del estudio de los datos de la tabla 2.
 - Teniendo en cuenta que para seguir con terapia biológica se utilizaban unos criterios estrictos el porcentaje de pacientes con EA en los que el alargamiento de dosis era eficaz a los 21 meses de tratamiento era de un 60,6 %. Sin embargo no podemos asegurar que los pacientes que suspendieron TB lo hicieran por ineficacia ya que los autores no indican que porcentaje de pacientes suspendieron la TB por ineficacia, que porcentaje lo hizo por efectos adversos o por pérdida de seguimiento.
 - Asimismo llama la atención que ningún paciente cambiara a otro TB en el grupo de EA.
 - Tampoco se dan datos de que ocurría en pacientes con recidiva, si recuperaban respuesta con dosis previa, o suspendían tratamiento, es de suponer que volvía a dosis previa ya que a partir de los 9 meses ningún paciente cambio a otra TB (pero no lo indican)
- **Niveles de evidencia:**
 - Al tratarse de un estudio retrospectivo no se aplican escalas SIGN ni Jadad.
 - Nivel de evidencia:
 - SIGN: 3.
 - Oxford: 4.

Navarro-Compan 2011.

- Objetivo del estudio:** Evaluar la efectividad de una dosis reducida de ETN en pacientes con EA que alcanzan un buen control de su enfermedad en práctica clínica diaria.
- Diseño del estudio:** Estudio prospectivo. Un único centro.
- **Periodo de realización:** Septiembre 2003 a enero 2010..
- **Población:**
 - Se incluyeron todos los pacientes con EA (según criterios de NY modificados) que habían iniciado tratamiento con ETN.
 - El número total de pacientes fue 51. Se evaluaron para este artículo 16 pacientes que estaban con DR.
 - La reducción de dosis fue propuesta a los pacientes que alcanzaron baja actividad de la enfermedad, definida como BASDAI <4,5 y valores normales de PCR (< 5mg/L)
 - **Características basales pacientes en DR:** Edad (años), mediana 42,6 (rango 30,5-57), duración de la enfermedad (años) mediana 8 (rango 3,5-14,7), sexo varón 87% (14), HL B27 positivo 87%

(14) artritis periférica 19%(3), uveítis 31 %, uso previo FAME 31 % (6), BASDAI mediana 5,8 (rango 4,5-7,7) BASFI mediana 5,9 (rango 4,2-6,9), VSG mediana 34 (rango 16-72), PCR (mg/l) mediana 17,9 (rango 9,1-33), VGP mediana 55 (rango 47-84)

- Los pacientes que cambiaron a DR tenían una menor frecuencia versus los pacientes con DE en artritis periférica 19 % vs 94 %, una mayor frecuencia de episodios previos de uveítis 31 % vs 14 % y un menor uso de FAME 31 % vs 80%

- **Intervenciones:**

- DE: Los 51 pacientes incluidos iniciaron ETN a dosis 50 mg/sema
- DR: La selección del patrón de reducción de dosis se realizó según criterio de un solo médico tratante y las preferencias del paciente de una forma compartida. Se utilizaron distintos patrones de reducción de dosis (ver resultados)

- **Variables de desenlace:**

- Se evaluó de forma prospectiva las siguientes variables cada 3 meses: BASDAI, BASFI, VGP (EAV 1-10), VGP dolor (EAV 0-10), VGS y PCR (mg/L).

- **Resultados:**

- El tiempo medio en tratamiento con ETN antes de reducción de dosis fue de 17 ± 12 meses.
- Los patrones de DR utilizados fueron de 25 mg/semana (4 pacientes, 25%), 25 mg cada 10 días (1 paciente, 6,3 %) 25 mg cada 2 semanas (2 pacientes 12,5 %), 50mg cada 8 días (3 pacientes, 18,7 %), y 50 mg cada 10 días (6 pacientes, 37,5%). Estos patrones no cambiaron a lo largo del tiempo.
- EL seguimiento medio fue de 26 ± 21 meses y todos los pacientes en este punto permanecieron con DR y no precisaron aumento de dosis.
- Datos de eficacia grupo DR a 6 meses (n=16)

	Basal (inicio DR)	6 meses
BASDAI mediana (rango)	1,6 (0,9-2,4)	1,4(0,3-3,2)
BASFI mediana (rango)	2,2(0,8-3,9)	2,5 (0,8-3,2)
VGP mediana (rango)	15 (10-20)	10(2,5-20)
PCR (mg/l) mediana (rango)	1 (0,1-2,8)	1,3 (0,3-4,1)

- Los pacientes en seguimiento a 12 meses (n=12) (75%), 24 meses (n=7) (43,7 %) y mayor tiempo (n=5) (31,5 %) permanecieron en remisión clínica BASDAI <2 y valores PCR normales (< 5mg/L).

- **Conclusión autores:** los datos sugieren que los pacientes en remisión clínica pueden utilizar dosis bajas de ETN sin observarse aumento de actividad.

- **Comentario:**

- Se incluyó a todos los pacientes con ETN, en los pacientes en los que se inició DR había una menor frecuencia de afectación periférica, un mayor número de episodios de uveítis, un menor número de FAME previo y menor frecuencia de sacroileitis grado IV, por lo que podría existir un sesgo de selección a la hora de iniciar la DR.
- No dan datos de los motivos de pérdida de seguimiento de los pacientes a lo largo del tiempo (recaída?, efectos adversos?).
- Son pocos pacientes, solo dan datos de todas variables a los 6 meses, aunque se indica el porcentaje de pacientes en remisión a los 6,12, 24 meses.
- No indican tiempo en baja actividad antes de reducción de dosis.

- **Niveles de evidencia:**

- Al tratarse de un estudio prospectivo observacional no se aplican escalas SIGN ni Jadad
- Nivel de evidencia:
 - SIGN: 3.
 - Oxford: 4.

Yates 2015

- **Objetivo del estudio:** Investigar si la reducción a ETN 25 mg semana mantiene la respuesta clínica en pacientes con EA que han respondido a dosis estándar de ETN 50 semanal.
- **Diseño del estudio:** Ensayo controlado pragmático de no inferioridad, piloto abierto, paralelo y randomizado. ANWERS trial.
- **Periodo de realización:** Noviembre de 2010 a septiembre de 2012.
- **Población:**
 - **Criterios de inclusión:**
 - a) Edad entre 18-60 años.
 - b) Diagnóstico de EA según criterios modificados de NY.
 - c) Enfermedad activa definida por BASDAI ≥ 4 .
 - d) No respuesta previa a 2 AINE utilizados de forma secuencial.
 - e) Naive a biológicos.
 - f) Elegibles para inicio de ETN de acuerdo con guías de UK (BASDAI > 4 y valoración del dolor axial > 4 en al menos 2 ocasiones en las últimas 12 semanas sin cambios en el tratamiento, así como fallo a tratamiento convencional durante al menos 4 semanas con al menos 2 AINE de forma secuencial a dosis recomendada o máxima tolerada .
 - **Criterios de exclusión:**
 - a) Tratamiento previo con TB
 - b) Contraindicación ETN.
 - De un total de 89 pacientes valorados se incluyeron 59 (80%) que presentaban una respuesta clínica suficiente para ser randomizados según criterios indicados más adelante (ver intervenciones). Se excluyó a 30 (14 por no cumplir criterios de inclusión: 6 con diagnóstico de EA no concluyente, 5 por contraindicación de ETN y 3 por estar ya en tratamiento con TB y a 16 por que declinaron participar en el estudio.
 - De los 59 pacientes incluidos fueron excluidos 12 (8 por violaciones del protocolo y 4 por retirada del consentimiento), por lo que finalmente se incluyó un total de 47 pacientes.
 - **Características basales de población:** edad media $46,7 \pm 14,1$ años (rango 18-85), el 87,2 % varones, índice de masa corporal medio de $28 \pm 4,76$, BASDAI media $6,83 \pm 1,41$ (rango 4-9,9), ASQoL medio de $11,1 \pm 4,1$, y EQ-5D utilidad de $0,46 \pm 0,29$. No existían diferencias estadísticamente significativas basales en respuestas clínicas ASAS 20, ASAS 5/6 ni remisión parcial (entre grupo DR y DE), pero si existían diferencias basales en el porcentaje de respuesta BASDAI 50, 83,3 % Grupo DE vs 52,2 en grupo DR, el porcentaje de respuesta ASAS 40 85,7 % Grupo DE vs 54,5 grupo DR, valores de BASFI y función física de EASi-QoL.
- **Intervenciones:**
 - Todos los participantes iniciaron tratamiento con ETN 50 mg semanal durante 6 meses.
 - Los pacientes respondedores definidos con reducción de BASDAI (en un 50% o disminución de BASDAI ≥ 2 y reducción en dolor axial de BASDAI ≥ 2 y reducción ≥ 2 en dolor axial de BASDAI) después de los 6 meses fueron randomizados (1:1) por un sistema telefónico

centralizado e independiente a seguir con ETN 50 mg semana o a ETN 25 mg semana. Los 47 pacientes incluidos fueron randomizados a:

- Grupo DR: ETN 25 semanal (n=23)
- Grupo DE: ETN 50 semanal (n=24).

- o No se indica el tiempo en remisión de los pacientes antes de inicio DR.
- **Variables de desenlace:** Las medidas de eficacia se recogieron basalmente, a los 3, 6, 9 y 12 meses.
 - o **Objetivo 1º:** mantenimiento de la respuesta clínica postrandomización a los 6 meses en pacientes con EA que han respondido a ETN 50 semanal y cambian a ETN 25 semanal .
 - o **Objetivo 2º:** ASAS 20, ASAS 40, ASAS5/6, BASMI, ASQoL, ASDAS EQ-5D, VGP de la actividad de la enfermedad, valoración del paciente de dolor nocturno, VGM de la actividad de la enfermedad, niveles de PCR y proporción de pacientes que suspendieron tratamiento (pérdida de eficacia, toxicidad, ambas u otras razones)
 - o **Definición de mantenimiento de respuesta clínica:** reducción de BASDAI del 50% o disminución de BASDAI ≥ 2 y reducción en dolor axial de BASDAI ≥ 2
 - o **Definición de pérdida de respuesta clínica:** incremento de BASDAI ≥ 2 (o un 50% de incremento respecto a la basal + incremento de BASDAI en las dos últimas visitas + aumento en ≥ 2 en el valor de la VGP de dolor axial + que el médico y el paciente consideraran reinstaurar tratamiento a dosis de ETN 50mg semana.
- **Resultados:**
 - o No se demostró no-inferioridad en el grupo DR.
 - o Los pacientes del grupo DR que perdieron respuesta clínica n= 4 volvieron a dosis
 - o **Objetivos primario:**

	Randomización a 6 meses		Seguimiento 12 meses	
	ETN 25 (n=23)	ETN 50 (n=24)	ETN 25 (n=23)	ETN 50 (n=24)
Reducción BASDAI ≥ 50 %	12/23 (52,2 %)	20/24(83,3 %)**	8/23 (34,8 %)	16/24 (66,7 %)**
Reducción BASDAI ≥ 2 unidades	23/23 (100%)	24/24 (100%)	12/23 (52,2 %)	22/24 (91,7 %)**
Reducción puntuación dolor axial BASDAI ≥ 2 unidades	23/23 (100%)	24/24 (100%)	19/23 (82,6%)	21/24 (87,5 %)**
Respuesta clínica completa†	23/23 (100%)	24/24 (100%)	12/23(52,2 %)	20/24 (83,3%)

Comparado con valores basales. ** p < 0.05. *** p < 0.01 25 mg vs 50 mg. † BASDAI score $\geq 50\%$ reducción o BASDAI score ≥ 2 unidades de reducción y BASDAI score dolor axila ≥ 2 unidades de reducción

- o **Objetivos secundarios**

	Randomización a 6 meses		Seguimiento 12 meses	
	ETN 25 (n=23)	ETN 50 (n=24)	ETN 25 (n=23)	ETN 50 (n=24)
ASAS 20 n (%)	18/22 (81,8 %)	19/21(90,5%)	14/22 (63,6 %)	20/22 (90 %)
ASAS 40 n (%)	12/22 (54,50%)	18/21 (85,7%)*	10/22 (45,5 %)	18/22 (81,8 %)*
ASAS5/6 n (%)	12/15 (80%)	14/18 (77,8%)	9/16 (56,2%)	16/17 (94,1 %)*
ASAS remisión parcial n (%)	3/23 (8,7%)	4/24 (16,7%)	1/23(4,3%)	7/24 (29,2%)
BASMI	3,17 (,25) 2,00	2,54 (2,52)2,00	3,43(2,15)3,0	2,21(1,98)*2,00
BASFI	4,2 (2,21) 3,9	2,5(1,8)**2,15	4,54(2,19) 4,0	2,6(2,17)** 2,13
ASQoL	6,63 (5,13) 5,0	4,33 (4,33) 3,5	7,27 (5,29) 6,0	4,96 (4,98) 3,00
ASDAS	2,15 (1,02) 1,85	1,7 (0,7) 1,49	2,18 (0,94) 2,02	1,6 (0,79)* 1,33
EASi QoL				
Función Física	6,29 (3,47)6,00	4,75 (3,22)* 3,50	6,83 (3,11) 6,00	5,21(4,32)* 40

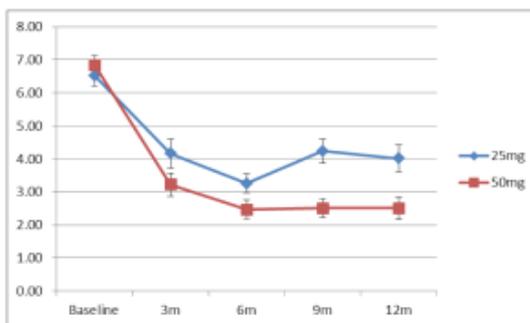
Actividad de la enfermedad	5,39(2,55) 5,00	4,75(3,22).3,50	6,27 (2,90)6,00	5,13 (2,7) 5,00
Bienestar emocional	5,22 (4,31) 5,00	4,13(3,88) 4,00	6,22(5,11) 5,00	4,61 (4,21) 3,00
Participación social	5,78 (3,84) 6,00	4,65(3,82) 5,00	6,45(4,07)5,50	5,61 (4,51) 5,00
EQ-5D EAV	7.09(1,95) 8,00	7,55 (1,47),7,10	5,94 (2,08)6,30	7,04 (1,82)7,20
Dolor nocturno	2,97(2,18) 3,00	1,99(1,66)2,00	3,43(2,66)3,00	2,06 (2,19) 1,80
VGP	3,33(2,26) 3,00	3,14 (2,13) 2,75	4,24(1,65)2,60	2,84(2,28)*2,60
VGM	2,6 (1,87) 2,10	2,11(1,86) 2,10	2,85 (1,65) 2,60	1,87 (1,39)* 1,50
PCR mg/L	3,51 (2,73) 2,99	2,95 (2,28) 2,99	4,82(7,84) 2,00	6,21 (9.34) 2,99
Suspensión tratamiento (%), n***	0	0	4	0

* $p < 0.05$. ** $p < 0.01$ Fisher's test (datos categóricos) o Mann-Whitney U test (datos continuos).

*** To be randomized, participants had to meet response criteria; 4 participants in the stepdown arm had their 50-mg dosage reinstated.

- Otras variables evaluadas, mostradas a continuación también eran significativamente mayores en el grupo de ETN 25.

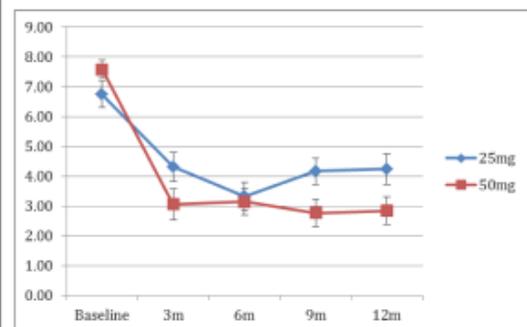
BASDAI



25 mg vs 50 mg post-6 mos

1.25 (95% CI 0.48–2.03), $p = 0.002$

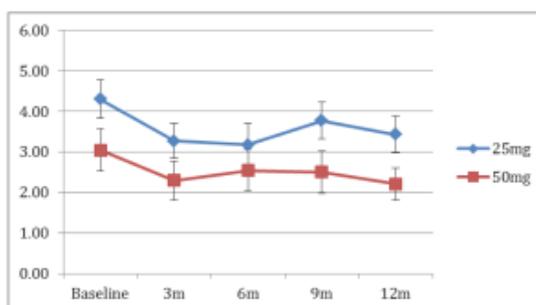
ASAS patient global assessment



25 mg vs 50 mg post-6 mos

0.97 (95% CI 0.24–1.70), $p = 0.009$

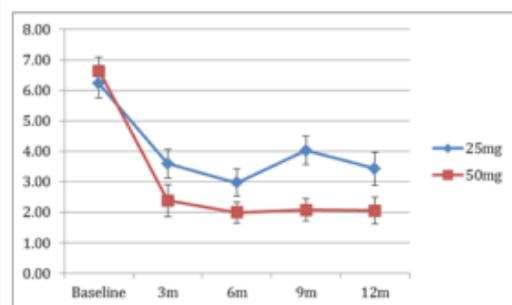
BASMI



25 mg vs 50 mg post-6 mos

0.56 (95% CI 0.24–0.87), $p = 0.001$

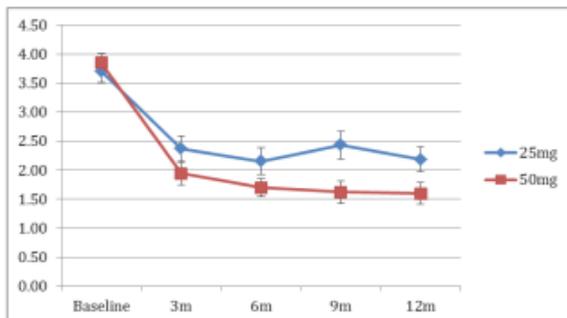
ASAS patient assessment of night pain



25 mg vs 50 mg post-6 mos

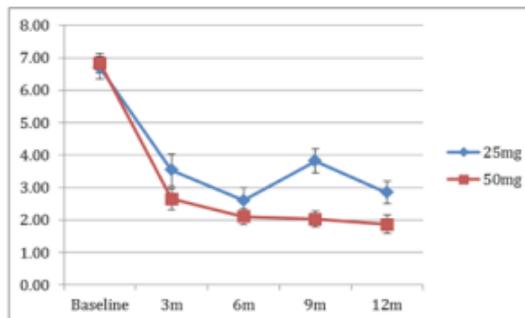
0.99 (95% CI 0.35–1.63), $p = 0.002$

ASDAS



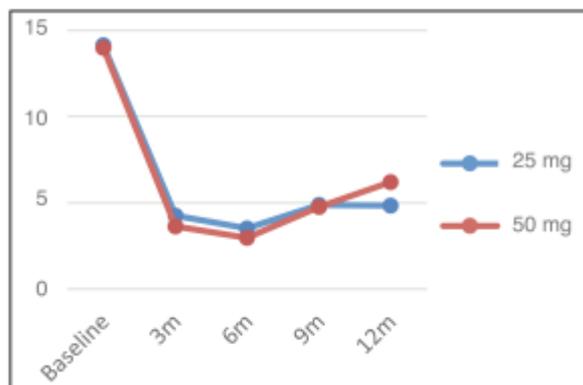
25 mg vs 50 mg post-6 mos
0.64 (95% CI 0.17–1.11), $p = 0.007$

ASAS physician global assessment



25 mg vs 50 mg post-6 mos
0.97 (95% CI 0.44–1.50), $p < 0.001$

CRP, mg/dl



- **Conclusión autores:** En pacientes tratados con dosis estándar de ETN durante 6 meses y en remisión, la reducción de dosis de ETN es menos efectiva que el mantenimiento de la DE. Sin embargo un porcentaje alto de pacientes con DR (52 %) mantienen la respuesta al tratamiento de la respuesta en la 2 fase del estudio, tras 6 meses de seguimiento
- **Comentario:**
 - No indican datos basales como porcentaje de pacientes B27 positivo, duración media de la enfermedad, ni otros factores que podrían influir en la respuesta clínica como uso concomitante de FAME, AINE, Cs.
 - En el momento de randomización existían diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de pacientes que alcanzaron con DE una respuesta BASDAI 50, 52,2% en grupo DR vs 83,8% en grupo DE, el porcentaje de respuesta ASAS 40 85,7 % Grupo DE vs 54.5 grupo DR, valores de BASFI y función física de EASi-QoL y por lo que los datos pueden estar sesgados.
 - El tamaño de la muestra puede ser insuficiente para demostrar no inferioridad.
 - Sin embargo al ser un estudio abierto se asemeja a práctica clínica habitual.
- **Niveles de evidencia:**
 - SIGN Checklist

1. Validez interna

- 1.1. Si
- 1.2. Si
- 1.3. Si
- 1.4. No
- 1.5. No
- 1.6. No
- 1.7. Si
- 1.8. 0 % ambos grupos.
- 1.9. Si
- 1.10. No disponible

2. Valoración global

- 2.1. Baja calidad
- 2.2. Existe alta posibilidad de sesgos ya que las características basales de los pacientes son distintas basalmente
- 2.3. Si
- 2.4. Comentarios Revisor

- SIGN 1-
- Oxford 2b
- Jadad 2

INFLIXIMAB

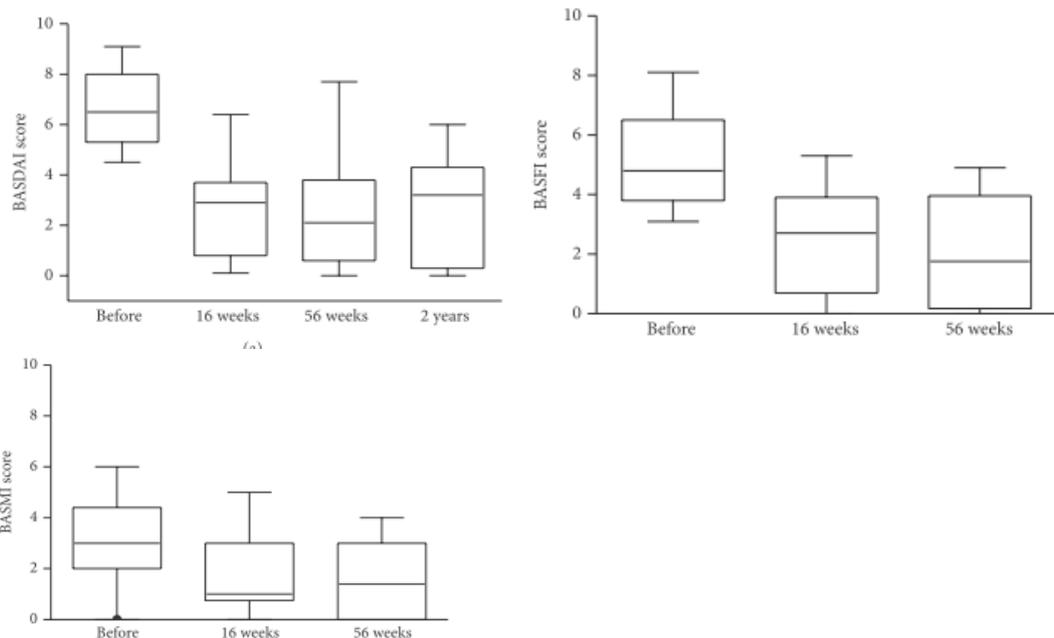
Morck 2013

- **Objetivo del estudio:** Evaluar la eficacia del tratamiento con IFX en EA y determinar si una reducción de dosis y un alargamiento del intervalo de tratamiento es eficaz en el mantenimiento de la eficacia del tratamiento.
- **Diseño del estudio:** Estudio prospectivo de pacientes consecutivos con EA. Un único centro,
- **Periodo de realización:** Junio 2003 a noviembre 2006.
- **Población:** Pacientes con EA. Se incluyó un total de 23 pacientes consecutivos. Ninguno de los pacientes había recibido previamente TB.
 - **Criterios de inclusión:**
 - a) Edad entre 18-60 años
 - b) Diagnóstico de EA según criterios modificados de NY.
 - c) Enfermedad activa definida por BASDAI ≥ 4 .
 - d) Tratamiento con AINES actual o previo a dosis eficaces.
 - **Criterios de exclusión:**
 - a) Signos o síntomas de enfermedad hepática, hematológica pulmonar, cardiaca , neurológico o cerebral severa, progresiva o no controlada.
 - b) Infección severa actual o pasada (incluyendo HIV y tuberculosis).
 - c) Embarazo o lactancia.
 - d) Historia de malignidad actual en los últimos 5 años.
 - e) Insuficiencia cardiaca congestiva.
 - f) Contraindicación para realización de RMN.

- Características basales de población: Duración media de la enfermedad $6,9 \pm 7$ años, edad media 39 ± 9 años, 73,6 % varones, HLAB27 positivo 100 %, afectación articular periférica 42 %, historia de uveítis previa o actual 37 %. BASDAI media 6,5 (5.4-8), BASFI medio 4,8 (3,8-6,4) BASMI medio 3 (2.0-4,3), VGP de la enfermedad 7,5 (6-8,3), DAS28 3,03 (2,73-3,76), RMN SPARCC 3 (1,5-6) ADA contra INF 0%, y PCR de 27 mg/L (8-45). Uso concomitante de AINE 95 % (n= 18), Dosis media de MTX 7,5 (7,5-9,4). Uso de analgésicos 37 %
- **Intervenciones:**
 - Protocolo de tratamiento
 - Los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión/exclusión fueron tratados con INF iv 5m/kg en semanas 0,2, 6 y posteriormente cada 6 semanas hasta un total de 56 semanas.
 - Se trató a todos los pacientes de forma concomitante con MTX (no se permitió el uso de otros FAME).
 - El tratamiento con AINE o MTX (dosis media 7,5 mg semana) permaneció estable, permitiéndose la reducción de dosis durante el estudio.
 - Tras completar el primer año se redujo la dosis de INF a 3 mg/kg de peso y se alargó el intervalo de infusión a cada 8 semanas.
 - Definición de respuesta: disminución de BASDAI $\geq 50\%$ o una disminución en valores absolutos de 2cm.
- **Variables de desenlace:**
 - Variables de desenlace 1ª: Solo aplicables a fase inicial (por tanto no aplicables a presente revisión) Cambios en RMN de sacroiliacas (SPARC). Proporción de respondedores en semana 16 definida como una mejoría $\geq 50\%$ y/o una mejoría mayor a 2cm desde la basal del BASDAI. Mejoría desde la basal en semana 16 y % de BASDAI, BASFI, BASMI, VGP, inflamación en RMN, SF-36.
 - Variables de desenlace 2ª: Evaluar el efecto del tratamiento tras la reducción/alargamiento de intervalo de infusión durante el segundo año de tratamiento utilizando BASDAI y parámetros de inflamación.
- **Resultados:**
 - Se incluyeron un total de 23 pacientes. Se produjo fallo en el cribado en 3 y un paciente abandono el estudio tras la inclusión. Finalmente se incluyó a 19 pacientes. El 100% completo las 16 semanas y un 95 % (n=18) alcanzó las 18 semanas, el otro paciente suspendió el tratamiento por falta de eficacia. De los 18 pacientes que seguían en tratamiento en semana 56 un 79 % (n=15) completo el estudio a 2 años, 2 pacientes suspendieron tratamiento por falta de eficacia y 1 se perdió por cambio de domicilio.
 - Durante el primer año de tratamiento (IFX 5 mg/Kg peso/ 6 semanas) el porcentaje de respondedores en semana 16, según definición (ver intervenciones) fue del 84 % (n= 16), produciéndose una reducción significativa respecto a la basal de los signos/síntomas en semanas 16 y 56 (respecto a basal) (BASDAI, BASFI, PCR, BASMI, etc; ver tabla más adelante). No indican el porcentaje de pacientes en remisión o baja actividad en semana 56.
 - Durante el 2º año de tratamiento (IFX 3 mg/Kg peso/ 8 semanas) no se observaron cambios significativos en signos/síntomas clínicos, y los pacientes no precisaron más AINES o analgésicos.
 - Los datos respecto a la situación basal se resumen en la siguiente tabla y figuras:

	Basal (n=19)	56 semanas (n=18)	2 años (n=15)
Artritis periférica %	42 % (n=8)	0 %	0 %
Uveitis %	37 % (=7)	0 %	0 %
Uso concomitante AINE (IQR)	95 % (n=18)	50 % (n=9)*	47 % (n=7)*
Dosis MTX mediana (IQR)	7,5 (7,5-9,4)	7,5 (7,5-7,5)	7,5 (7,5-7,5)
Uso de analgésicos %	37 % (n=7)	38 % (n=7)	20 % (n=3)
BASDAI mediana (IQR)	6,5 (5,4-8)	2,1 (0,6-3,6)***	3,2 (0,4-4,1)**
BASFI mediana (IQR)	4,8 (3,8-6,4)	1,8 (0,3-3,9)***	ND
PCR mediana mg/L (IQR)	27 (8-45)	8(8-8)**	8(5-8)**
VSG mediana mm/ H (IQR)	23 (14-37)	5 (2-8)**	7 (4-12)**
DAS 28 mediana (IQR)	3,03 (2,73-3,76)	1,9 (0,98-2,11)*	1,8 (1,44-1,87)*
SF 36 mediana PCS (IQR)	29,2 (23,1-33,2)	45,5 (33,5-54,9)**	ND
SF 36 mediana MCS (IQR)	37,3(26,7-48,6)	53,5 (46,1-56,1) ns	ND
ADA contra INF %	0 %	ND	27 % (4/15)*

*P < 0,05, ** p< 0,005, *** p< 0,0005 ND no disponible



- **Datos radiológicos:** La RMN de sacroiliacas presentaba signos de inflamación en 15 pacientes (75%), con una puntuación media en SPARCC de 3,75 (IQR 2,25-9). En estos 15 pacientes los cambios inflamatorios disminuyeron significativamente en semana 56 (P=0,012), disminución media de puntuación SPARCC -2,25 (IQR 1,5-6). No se dan datos de RMN a 2 años.
- **Conclusión autores:** En pacientes con EA establecida el tratamiento con INF es eficaz y la reducción /alargamiento de intervalo de dosis mantiene la eficacia sin recidiva de la enfermedad.
- **Comentario:** Los autores reconocen la limitación del estudio debido al pequeño número de paciente, pero es el único estudio en el que se estudió de forma individual la reducción/alargamiento de dosis de IFX en pacientes con EA. Hubiese sido interesante que presentaran datos de RMN a 2 años.
- **Niveles de evidencia:**
 - Al tratarse de un estudio prospectivo observacional no se aplican escalas SIGN ni Jadad

- Nivel de evidencia:
 - SIGN: 2 +.
 - Oxford: 2b.

Estudios que incluyen ADALIMUMAB, ETANERCEPT e INFLIXIMAB

Almirall (2015).

- **Objetivo del estudio:** Valorar si la reducción de TB en pacientes con SpAx en remisión mantenida es efectiva para mantener remisión o baja actividad a un año y explorar las diferencias basales entre pacientes que mantienen remisión o baja actividad y pacientes con reactivación de la enfermedad.
- **Diseño del estudio:** Estudio prospectivo observacional con 12 meses de seguimiento. Un único centro.

Periodo de realización: julio 2009 a diciembre 2012.

Población:

Criterios inclusión:

- Pacientes con SpAx consecutivos que se encontraban en remisión mantenida con DE durante un mínimo de 6 meses sin necesidad de uso de AINEs.
- Los pacientes incluidos cumplían criterios ASAS de SpA.
- Se excluyó a pacientes con artritis psoriasica y enfermedad inflamatoria intestinal.
- El número de pacientes incluidos fue de 42 pacientes, 33 cumplían criterios EA (NY modificados) y 9 tenían SpAx-nRx.

Características basales de población: Duración media de la enfermedad $6,6 \pm 5,7$ años, edad media $41,2 \pm 12,2$ años, 73,8 % varones, HLAB27 positivo 76,2 %, fumadores 42,8 %, afectación periférica 50 %, episodios de uveítis previa 16,6 %, uso de FAME 9,5 %, presentaban niveles elevados de PCR un 7,8 % y un 57,1% niveles elevados de VSG antes de inicio de TB, y un 45,2 % tenían daño estructural a nivel axial. La duración media de TB era $40,7 \pm 23,7$ meses, el tiempo media hasta alcanzar remisión fue de $13,2 \pm 14,4$ meses, y la duración media de la remisión inducida por TB fue de $27,5 \pm 18,2$ meses. Las TB utilizadas: 8 ETN, 7 INF y 27 ADA. En 40 pacientes el tratamiento era el primer TB utilizado y en 2 el segundo (uno por pérdida de eficacia y otro por efectos adversos).

- **Intervenciones:**
 - Todos los pacientes incluidos se encontraban en remisión al menos 6 meses y recibieron DR de anti-TNF según un protocolo establecido.
 - Dosis reducida (DR): disminución de dosis de anti- TNF según protocolo (ETN 50 mg /10 días o 25 mg/semana, INF3 mg/Kg cada 8 semanas y ADA/21 días).
 - No se permitía consumo de AINE ni cambios en uso de FAME.

Variables de desenlace: Valoración a los 3,6 y 12 meses del porcentaje de pacientes que permanecían en remisión, porcentaje de LDA, porcentaje de pacientes que presentaba recaída y precisaban la dosis previa de TB.

- Definición remisión: BASDAI ≤ 2 , no afectación articular periférica (artritis/entesitis) y niveles de PCR \leq a los valores normales.

- Definición LDA: BASDAI entre 2-4, y no se permitía existencia de afectación articular periférica (artritis/entesitis) y niveles elevados de PCR.
- Definición recaída: BASDAI ≥ 4 independientemente de afectación periférica y/o PCR

- **Resultados**

Datos remisión, LDA y recaída

Pacientes totales n=42			
	3 meses	6 meses	12 meses
Remisión total	85,7 %	76,2 %	69,1 % (n=29)
LDA total	9,5 %	7,1 %	7,1 % (n=3)
Recaída total	5 %	16,7 %	23,8 % (n=10)

Datos remisión, LDA según diagnóstico

Pacientes totales n=42. Diagnóstico	
	Remisión o LDA
EA (n=33)	75,7 % (n=25)
SpAX-nRX (n=9)	77,7 % (n=7)

Datos remisión, LDA según fármaco

Pacientes totales n=42. Fármaco	
	Remisión o LDA
ETN (n=8)	50 % (n=4)
INF (n=7)	100 % (n=7)
ADA(n=27)	77,8 % (n=21)

- Se produjeron: 2 recaídas entre 0-3 meses, 5 recaídas entre 3-6 meses y 3 entre 6-12 meses.

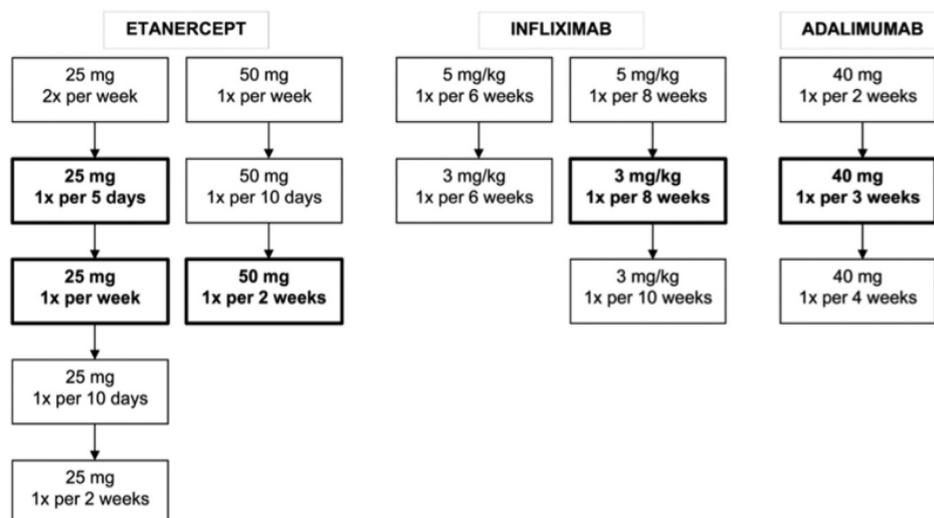
Factores predictores de recaídas: comparación grupo con recaída versus los que permanecían en remisión o LDA (a los 12 meses):

- El grupo con recaídas tenía una duración de la remisión más corta antes de la reducción de TB, una duración menor de la TB y un menor tiempo de evolución de la enfermedad ($p=0,017$, $p=0,031$, $p=0,042$ respectivamente). No existían diferencias en otras variables

- **Conclusión autores**: La mayoría de los pacientes con SpAx mantienen la remisión al año tras la reducción de la dosis de terapia biológica (ETN, ADA, INF). Se observan peores resultados en los pacientes con menor duración de la remisión, menor duración de la enfermedad, y menor duración de tratamiento con terapia biológica.
- **Comentario**: Dan datos globales y por patología de remisión y LDA. No dan datos específicos por fármaco según tipo de enfermedad. El número de pacientes incluidos es pequeño, únicamente con ADA se incluyen 27 pacientes, pero no dan datos sobre qué número de pacientes esta con cada fármaco y sobre patología (EA o SpAX-nR).
- **Niveles de evidencia**:
 - Al tratarse de un estudio prospectivo observacional no se aplican escalas SIGN ni Jadad
 - Nivel de evidencia:
 - SIGN: 2+
 - Oxford: 2b

Arends 2015.

- **Objetivo:** Valorar si la reducción de dosis de anti-TNF es posible sin pérdida de eficacia en práctica clínica diaria.
- **Diseño del estudio:** Estudio prospectivo observacional de la cohorte GLASS
- **Periodo de realización:** junio 2005- marzo 2011
- **Población**
 - o Pacientes con EA (criterios de NY modificados) que iniciaron reducción de dosis fueron seleccionados según los siguientes criterios:
 - Enfermedad activa definida por BASDAI ≥ 4 y/o ASDAS $\geq 2,1$ antes de iniciar TB.
 - LDA estable BASDAI < 4 al menos durante 6 meses con un régimen de tratamiento convencional
 - Inicio de reducción de dosis antes de junio 2011, para tener al menos datos de seguimiento de 2 años.
 - o Se incluyeron un total de 58 pacientes estables en LDA: ETN (n= 39), INF (n= 10), ADA (n=9).
Características basales de población: Edad: 45 ± 11 años, duración media de la enfermedad 18 años (rango 2-49), tiempo desde diagnóstico 10 años (1-31), 91 % varones, HLAB27 positivo 84 %, historia de uveítis (40%), historia de IBD (9%), historia de psoriasis (10%), afectación periférica (2%), uso de AINE actual (17%), uso de FAMES actual (9%) BASDAI (0-10) 1,5 (0-3,6), ASDAS-PCR 1,4 (0,5-2,6), PCR 3 mg/L (1-20), VSG 7 (1-46), BASFI (0-10) 1,8 (0-5,9), ASQoL (0-18) 1 (0-10)
- **Intervenciones:**
 - o **DR:** La reducción de TB consistió en la reducción de dosis o el alargamiento de intervalo. Se siguió una estrategia paso a paso, en la que se tuvieron en cuenta las preferencias de los pacientes. Los pasos de reducción de dosis se realizaron de forma estandarizada. La reducción se realizó de forma individualizada en función de BASDAI, opinión del experto y motivaciones del paciente.
 - o Los fármacos se redujeron siguiendo el siguiente esquema:



- **Variables de desenlace:** Cada 6 meses se evaluaron BASDAI, ASDAS, VGP y PCR. También se evaluó: BASFI, ASQoL, presencia de artritis periférica (al menos una articulación inflamada). Se recogió el uso de FAME y AINE.

- En el análisis para valorar la eficacia de la reducción de dosis se utilizaron las siguientes definiciones:
 - LDA: BASDAI <4, ASDAS <2,1 y PCR < 5 mg/L
 - Enfermedad inactiva : ASDAS < 1,3

- **Resultados:**

Pacientes totales n=58				
	6 meses	12 meses	18 meses	24 meses
Mantienen reducción de dosis	(n=43) 74 %	(n=36) 62 %	(n=33) 57 %	(n=31) 53%

- De los 31 pacientes que mantenían la reducción de dosis: 21 (68%) mantuvieron la reducción inicial de dosis durante 24 meses, 4 (13%) intentaron reducir la dosis, pero precisaron volver a la reducción de dosis previa, 4 (13%) fueron capaces de reducir todavía más la frecuencia de dosis y 2 (6%) precisaron aumentar su frecuencia de dosis, sin llegar al régimen de dosis convencional. La dosis media de anti TNF correspondía al 62 % (DS \pm 1,19). Ningún paciente fue capaz de suspender TB.
- El porcentaje de pacientes que permaneció con reducción de dosis/alargamiento frecuencia de dosis fue comparable entre anti TNF (ETN 51%, INF 60%, ADA 63 %). La dosis media entre F también fue comparable (62, 61 y 66% respectivamente).
- El único factor predictor de respuesta fue un ASQoL mayor antes del inicio de la reducción de dosis.
- Evolución variables clínicas en pacientes que mantuvieron reducción de dosis:
 - En los 31 pacientes que permanecieron con reducción/alargamiento de dosis a los 24 meses se observó un ligero aumento, estadísticamente significativo a lo largo del tiempo BASDAI ($p=0,04$) y ASDAS ($p=0,011$), sin observarse cambios en PCR, BASFI y ASQoL.
 - En siguiente tabla se comparan la actividad antes de iniciar reducción de dosis y a los 24 meses en los 31 pacientes que mantuvieron reducción de dosis:

Pacientes totales que mantiene reducción de dosis n=31		
	Antes inicio reducción dosis	18 meses
BASDAI <4	100%	94 %
LDA (ASDAS<2,1)	90 %	77 %
Remisión (ASDAS<1,3)	55 %	53 %

- El uso de AINE en estos pacientes fue estable a lo largo del tiempo. Solo un 13% (n=4) inicio AINE durante el seguimiento. Asimismo en un 10 % se usaron FAME a dosis estables durante seguimiento.
- En la siguiente tabla se comparan las variables clínicas de los pacientes que al final del estudio estaban con dosis reducida versus los pacientes que precisaron volver al tratamiento convencional:

Table II. Disease activity and physical function in AS patients maintaining dose reduction or returning to conventional regimen of TNF- α blocking therapy.

	Patients maintaining dose reduction (n=31)		Patients returning to conventional regimen (n=25)	
	Before start DR	24 months after start DR [†]	Before start DR	6-12 months after return to standard regimen [†]
BASDAI<4	100% (31/31)	94% (29/31)	100% (25/25)	88% (22/25)
ASDAS<2.1	90% (28/31)	77% (23/30)	96% (24/25)	88% (21/24)
ASDAS<1.3	55% (17/31)	53% (16/30)	32% (8/25)	29% (7/24)
CRP<5	81% (25/31)	67% (20/30)	64% (16/25)	71% (17/24)
BASFI<4	80% (24/30)	84% (26/31)	76% (19/25)	79% (19/24)

AS: ankylosing spondylitis; TNF- α : tumour necrosis factor-alpha; DR: dose reduction; BASDAI: Bath AS Disease Activity Index; ASDAS: AS Disease Activity Score; CRP: C-reactive protein; BASFI: Bath AS Functional Index.

[†]No statistically significant differences were found compared to the proportion of patients with low disease activity or acceptable physical function before start of dose reduction.

- **Recaídas:** un 47 % (n=27) de los pacientes no pudo mantener reducción de dosis. Un 43% (n=25) volvió a la dosis previa, y un 3% (n=2) suspendió el tratamiento (1 por formación de anticuerpos y 1 por efectos adversos.)
 - **Tiempo hasta recaída:** No se dan datos en el estudio pero se puede inferir del porcentaje de pacientes que siguen en RD en los distintos puntos de corte, observándose que el mayor número de recaídas se produce entre los 0-6 meses (se pasa de los 58 pacientes iniciales en remisión a 43 entre el mes 0 y el mes 6).
 - De los 27 pacientes que no continuaron reducción de dosis, 25 (93%) volvieron a la dosis convencional debido a reactivación de síntomas (de los cuales 11 volvieron a dosis convencional tras consultar con su médico y 14 aumentaron la dosis entre las visitas). Los otros 2 pacientes suspendieron el tratamiento por efectos adversos (n=1) o ineficacia por formación de anticuerpos (n=1). La mayoría de los pacientes que volvieron a la dosis estándar alcanzaron niveles de baja actividad similares a antes de la disminución de dosis (un 88% BASDAI <4 y un 88% ASDAS <2,1). Asimismo en estos pacientes no se observaron diferencias estadísticamente significativas en ASDAS, BASDAI, BASFI, ASQol y PCR antes del inicio de reducción de dosis y a los 6-12 meses de volver a dosis convencional (ver tabla anterior en texto).
- **Conclusión autores:** Tras una reducción de la terapia biológica (ETN, ADA e INF) se mantiene una actividad baja de la enfermedad a los 24 meses hasta en un 53% de los pacientes. La dosis media utilizada en la reducción correspondía a un 62% de la dosis estándar. La mayoría de los pacientes que presentaron reactivación de los síntomas tras disminuir la dosis volvían a presentar baja actividad al volver a dosis estándar.
- **Comentario:** A la hora de valorar los resultados es importante tener en cuenta que un alto porcentaje de los pacientes que no pudo mantener reducción de dosis y volvió a la dosis estándar permanecían en baja actividad a los 6-12 meses de volver a dosis estándar (un 88% de los pacientes presentaba BASDAI<4 y 88% ASDAS< 2,1) datos muy similares al grupo de pacientes que mantenía la reducción de dosis al final del estudio. Asimismo un 29% de los pacientes que no pudo mantener reducción de dosis presentaba remisión (ASDAS<1,3) a los 6-12 meses de volver a dosis estándar vs un 53% de los pacientes que mantuvo reducción de dosis.
- **Niveles de evidencia:**

- Al tratarse de un estudio prospectivo observacional no se aplican escalas SIGN ni Jadad
- Nivel de evidencia:
 - SIGN: 2 +.
 - Oxford: 2b

Paccou 2012

- **Objetivo del estudio:** Determinar si en práctica clínica habitual el ajuste de dosis de anti-TNF es efectivo en el mantenimiento de la remisión en pacientes con EA.
- **Diseño del estudio:** Estudio retrospectivo. Un solo centro.
- **Periodo de realización:** Abril 2001 a agosto 2010.
- **Población:**
 - Se identificó a todos los pacientes con EA (según criterios de NY) y/o pacientes que cumplían criterios ASAS, tratados con anti-TNF (IFX, ETN y ADA) durante el periodo definido (revisando las historias clínicas).
 - Solo se incluyó a pacientes con manifestación axial predominante.
 - Se seleccionó a pacientes en tratamiento con anti-TNF en remisión.
 - Solo se incluyeron pacientes con un seguimiento mínimo de 6 meses.
 - Se incluyó un total de 206 pacientes con EA en tratamiento con anti-TNF.
 - Se excluyó a 17 por pérdida de seguimiento, por lo que finalmente se revisaron las historias clínicas de 189 pacientes.
 - Se seleccionaron aquellos pacientes con un seguimiento de al menos 6 meses tras inicio DR.
- **Características pacientes:**
 - Edad media 45,6 ±12,5 años, duración media de la enfermedad antes del inicio del primer anti-TNF 12,7 ± 10 años, EA asociada a IBD 13,2 5 (n=25), afectación articular periférica y/o entesitis 23,8 %, positividad B27 77,1 %. Porcentaje de pacientes con valores PCR normales 64,2 %.
 - Remisión 35 % (65 pacientes, 10 con IBD).Tiempo medio hasta remisión después de introducción de anti-TNF 6 meses (rango 3-25)
- **Intervenciones**
 - En la mayoría de los casos la indicación de inicio de anti-TNF se realizó según las recomendaciones de la Sociedad francesa de reumatología.
 - NO se utilizó protocolo de DR por ser un estudio retrospectivo.
 - **DR:** se consideraban DR la disminución de dosis y/o alargamiento del intervalo entre dosis. El ajuste de dosis, fue variable y basado en el juicio médico.
 - **DE:** IFX (5 mg/kg cada 6 semanas), ADA (40 mg cada 14 días) y ETA (25 mg 2 veces semana o 50 mg semana).
- **Variables de desenlace**
 - **Definición de tratamiento efectivo:** disminución de BASDAI > 2 puntos o disminución de BASDAI un 50% después de tres meses de tratamiento más la opinión de un experto.
 - **Definición remisión:** BASDAI < 20, no afectación articular periférica y/o entesitis y valores PCR dentro del rango normalidad. En caso de EA asociada a IBD se consideraba en remisión si la IBD también estaba en remisión.
 - Se evaluaron factores predictores de remisión: edad, sexo, positividad B27, PCR, duración previa de enfermedad y no uso previo de anti-TNF.
- **Resultados**

- Se utilizaron las DE habituales para anti TNF (ver arriba).
- Tratamientos según fármaco : IFX n= 86, ADA n=33, ETN n= 70
- Se alcanzó la remisión en 35% de los pacientes (65 pacientes, 10 con IBD).
- La remisión fue más frecuente en el total de 189 pacientes incluidos, cuando era el primer anti-TNF utilizado 30,7 %, que cuando era el 2º (5,6%) o el tercero (21,7%)
- Para estos 65 pacientes el BASDAI medio antes y 3 meses después de la introducción de anti-TNF fue de $53,8 \pm 17,2$ y $17,7 \pm 17,3$ respectivamente.
- La remisión por fármaco a los 3 meses fue: IFX n=28, ADA n= 9 y ETN n =21. No existían diferencias entre los 3 fármacos. Estos números no cuadran con los 65 pacientes que se indica entraron en remisión.
- El Tiempo medio hasta remisión después de introducción de anti-TNF 6 meses (rango 3-25)
- Se realizaron ajustes de dosis tras remisión en 49 ocasiones (IFX n= 27, ETN n=21 y ADA n=5). Tampoco cuadran con pacientes que entraron en remisión con cada fármaco.
- El ajuste de dosis fue realizado entre 0 y 35 eses (mediana 5) después de alcanzar la remisión
- El ajuste de dosis se realizó 23 veces en los primeros 3 meses después de alcanzar la remisión
- En el caso de IFX y AD se realizaron los ajustes de dosis en forma de alargamiento de intervalo de dosificación. En caso de ETN la reducción de dosis se realizó tanto en alargamiento intervalo de dosis como disminución de dosis. La DR más frecuente con ADA fue de 40 cada 3 semanas, con ETN 25 mg semana y 50 mg cada 10-14 días.
- La reducción de dosis fue efectiva en el mantenimiento de la remisión durante 36 meses, en algunos pacientes se produjo recidiva durante el mantenimiento y se realizó ajuste dosis con mejoría en la mayoría de los casos. Los datos se resumen en la siguiente tabla

	6 meses (n=49)	12 meses (n=39)	24 meses (n=29)	36 meses (n=20)
IFX	n=27	N=25	N= 20	N=13
Intervalo entre infusiones	$8,3 \pm 1,1$	$8,8 \pm 1,5$	$9,4 \pm 2,2$	$9.7 \pm 2,6$
ETN				
Nª total pacientes	N= 17	N=10	N=7	N=7
ETN 25	n=14	N=8	N=7	N=6
Intervalo dosis(día)	$6,6 \pm 0,5$	$7,1 \pm 1,3$	$9 \pm 4,2$	$8 \pm 3,6$
ET50	N= 3	N=2	No datos	N=1
Intervalo dosis (día)	$12,3 \pm 2,5$	15 ± 0	No datos	10
ADA 40 mg	N=5	N=4	N=2	N=0
Intervalo dosis(sem)	$3,1 \pm 0,2$	$3,6 \pm 0,2$	$3,5 \pm 0,7$	No datos

- En los pacientes en los que se produjo fallo tras el ajuste de dosis se ajustó el tratamiento.
- El seguimiento no fue homogéneo en todos los paciente, por lo que el número de pacientes en los distintos puntos de corte es diferente(por pérdida de eficacia o por un menor tiempo de seguimiento), ver a continuación
- Datos de eficacia/fallo tratamiento/ tiempo seguimiento por fármaco:
 - IFX: A los 6 meses el ajuste de dosis fue eficaz para mantener remisión en 26/27 pacientes en el paciente que recayó se ajustó dosis de cada 8 a cada 6 semanas. A los 12 meses el ajuste de dosis fue eficaz en 22/25, en 3 pacientes fue necesario ajuste de dosis en 2 pacientes de cada 6 cada 8 semanas y en 1 paciente de cada 12 a cada 11 semanas. El seguimiento fue menor de 24 meses en 2 pacientes En semana

- 24 el ajuste de dosis fue eficaz en 17/20 pacientes y fallo en 3 en los 3 se ajustó dosis de cada 6 a cada 8 semanas y 1 paciente cambio a ADA. El seguimiento fue menor de 36 meses en 4 pacientes. A las 36 semanas el ajuste de dosis fue eficaz en 13/13
- ETN: A los 6 meses el ajuste de dosis fue eficaz en el mantenimiento de remisión en 12/17 pacientes, entre los 5 pacientes que recayeron, 4 requirieron ajuste de dosis (de ETN 25 semanal a ETN 25 2 veces semana) el otro paciente continuo ETN 25 semana sin estar en remisión. El seguimiento fue menor de 12 meses en 2 pacientes. A los 12 meses el ajuste de dosis fue eficaz para mantener remisión en 9/10, y se produjo recaída en 1 paciente, en este paciente se ajustó dosis de 25 semana a 25 dos veces semana. El seguimiento fue menor de 12 meses en 2 pacientes. En semana 24 el ajuste de dosis fue eficaz en 7/27 pacientes. A las 36 semanas el ajuste de dosis fue eficaz en 4/7 con recada en 3 pacientes, en 2 se ajustó dosis para mantener remisión de 25 semana a 25 2 veces semana y el otro cambio a IFX.
 - ADA: A los 6 meses el ajuste de dosis fue eficaz en 5/5. El seguimiento fue menor de 12 meses en 1 pacientes. A los 12 meses el ajuste de dosis fue eficaz en 4/4. El seguimiento fue menor de 24 meses en 2 pacientes. En semana 24 el ajuste de dosis fue eficaz en 2/2 pacientes. El seguimiento fue menor de 36 meses en estos 2 pacientes.
 - Durante el seguimiento de 6 a 36 meses 16 de los 49 pacientes sufrieron recaídas. En 13 e estos pacientes se ajustó dosis con eficacia, en 2 se cambió a otro anti-TNF y 1 paciente mantuvo dosis a pesar de no estar en remisión.
 - Al final de 36 meses de seguimiento 17 de los 49 pacientes permanecían en remisión clínica.
 - Se produjo una pérdida de seguimiento en 16 pacientes al final de los 36 meses, aunque siendo estricto en el estudio se dan datos de los pacientes en seguimiento a los 12,24 y 36 meses (es decir en el resto el seguimiento era menor a los puntos de corte, por lo que realmente no podemos decir que hubiese fallo o recaída, simplemente no había datos de algunos pacientes en esos puntos de corte por que el seguimiento era menor)
- No se observaron diferencias en la probabilidad acumulada de continuar con el tratamiento a las 36 semanas entre los 3 anti-TNF.
 - La probabilidad acumulada de seguir en tratamiento con anti-TNF tras el ajuste de dosis fue de:
 - 87,8 % a los 6 meses (n=49 BASDAI medio 14 ± 12,3)
 - 78% a los 12 meses (n= 39, BASDAI medio 12 ± 11,2)
 - 70,5 % a los 24 meses (n=29, BASDAI medio 16 ± 14,5)
 - 58,8 % a los 36 meses (n= 20, BASDAI medio 14,6 ±13,8)
 - Predictores de buen resultado clínico:
 - Sexo varón y ser naïve a anti-TNF fueron factores predictores de remisión (p<0,1)
- **Conclusión autores**: El ajuste de dosis y el alargamiento de intervalo de dosis es eficaz en el mantenimiento de remisión en los pacientes con EA en tratamiento con anti-TNF.
 - **Comentario**:

- El objetivo del estudio era investigar si el ajuste de dosis era eficaz una vez que se alcanzaba la remisión. No se indica claramente el número de pacientes en los que se redujo la dosis, a tenor de los datos/tablas que hay en el estudio se infiere que fueron 49, pero estos números no cuadran con los 58 que según indican las tablas entraron en remisión (sumando las remisiones según fármaco) ni con el número total de pacientes que se indica en el texto que entraron en remisión 65.
- Los datos que dan en el estudio son muy farragosos, dando en ocasiones datos globales y en ocasiones datos por fármaco, lo que hace muy difícil y compleja la interpretación de los resultados.
- Se podría decir si hacemos caso a los datos que 201 de los 49 pacientes que iniciaron reducción de dosis seguían con dosis reducida a los 36 meses (IFN n=13 y ETN n=7), con un BASDAI medio de $14,6 \pm 13,8$), por lo que un 48 % de los pacientes en tratamiento con DR de IFX y un 41 % de los pacientes con DR de ETN, presentaban BASDAI < 4, al final de los 36 meses.
- El seguimiento no fue homogéneo por el carácter retrospectivo del estudio.
- **Niveles de evidencia:**
 - Al tratarse de un estudio retrospectivo no se aplican escalas SIGN ni Jadad
 - Nivel de evidencia:
 - SIGN: 3.
 - Oxford: 4.

Plasencia 2015

- **Objetivo del estudio:** Comparar la actividad clínica de la enfermedad a largo plazo, la incidencia de brotes y la incidencia de anticuerpos antifármaco entre dos grupos de paciente con SpA uno que utiliza dosis estándar de anti-TNF y otro que utiliza una estrategia de optimización.
- **Diseño del estudio:** Estudio observacional retrospectivo. Dos centros: uno español y otro holandés.
- **Periodo de realización:** No especificado
- **Población:**
 - Se utilizaron dos cohortes de pacientes. Una Cohorte de pacientes española donde se realizó una estrategia de reducción de dosis (ChDR) y otra holandesa donde se utilizaron dosis estándar (ChDE).
 - Inicialmente se incluyó a 528 pacientes (282 españoles y 246 pacientes) en tratamiento con anti -TNF (IFX, ADA y ETN). Tras el periodo de selección solo 117 pacientes cumplían los criterios de inclusión (74 españoles y 43 holandeses)
 - Todos los pacientes seleccionados (n= 117), (87 EA, 11 SpA-nRx, 8 SpA asociada a IBD y 11 pacientes psoriásicos) presentaban afectación axial y un 49 % (n=58) también presentaban alguna afectación periférica (artritis, entesitis o dactilitis). Los pacientes con EA cumplían criterios modificados de NY, y el resto de pacientes con SpA-nRx cumplían criterios ASAS.
 - **Criterios de inclusión:** Todos los pacientes incluidos presentaban LDA al menos durante 6 meses
 - **Definición LDA:** BASDAI < 4 y al menos una de las siguientes PCR normal o disminución de BASDA mayor del 50%.
 - Durante el periodo de selección se seleccionó pacientes de la cohorte española que cumpliesen criterios de inclusión y posteriormente se parearon con la cohorte holandesa

según variables clínicas, demográficas y serológicas para asegurarse que ambas cohortes eran similares respecto a edad, sexo duración de la enfermedad y actividad según BASDAI basal (antes de iniciarse la reducción de dosis) duración de inactividad de la enfermedad previa a la primera visita y tiempo de seguimiento entre visita 1 y visita 4 (ver variables de desenlace)

○ Características basales de ambas cohortes:

SpA Patients, n = 117	TG, n = 74	CG, n = 43	p
Male, n (%)	54 (73)	31 (72)	0.9
Age, yrs, mean ± SD	50.3 ± 12.5	47 ± 9.3	0.2
Disease duration, yrs, mean ± SD	15.2 ± 9.3	14.4 ± 7.6	0.9
HLA-B27, n (%)	54/59 (91)	41/43 (95)	0.45
Baseline BASDAI, mean ± SD	5.8 ± 1.6	5.8 ± 1.3	0.96
Baseline CRP, mg/l, mean ± SD	14.4 ± 23.7	15 ± 15.7	0.2
Subtypes of SpA, n (%)			0.183
Ankylosing spondylitis	51 (70)	36 (84)	
Nonradiographic SpA	8 (10)	3 (7)	
SpA associated to inflammatory bowel disease	5 (7)	3 (7)	
Psoriatic SpA	10 (13)	1 (2)	
Prior biological use, n (%)	10 (14)	5 (12)	0.7
Duration of low disease activity prior to visit 1, yrs, mean ± SD	1.2 ± 1.1	0.7 ± 0.2	0.24
Duration of followup between visit 1 and visit 4, yrs, m ± SD	2.3 ± 1.1	2.4 ± 1	0.6
Baseline co-therapy, n (%)			
Methotrexate only (MTX)	11 (15)	3 (7)	0.2
Other DMARD only (OD)	17 (23)	6 (14)	0.2
MTX + OD	8 (11)	1 (2)	0.1
TNFi monotherapy	38 (51)	33 (77)	0.007

- Los pacientes en tratamiento con IFX llevaban más tiempo en LDA antes de iniciar reducción de dosis, siendo similar en los grupos con ADA y ETN (IFX 1,5 ± 1,3 ChDR), ADA (0,7 ± 0,2 años en ChDR vs 0,8 ± 0,5 ChDE , p = 0.6; ETN (0,8 ± 0,1 años en ChDR vs 0,9 ± 0,4 ChDE , p = 0.5).

- El grupo Ch DE es menor por que no se disponía de grupo control para IFX y porque durante el proceso de pareamiento de ambas cohortes se excluyó a varios pacientes.

- **Intervenciones**

- En la ChDR se utilizó una estrategia de DR y en la ChDE se utilizaron DE hasta el final del estudio.

- Estrategia DR: Se realizaba según criterio del médico en función de variables clínicas y serológicas.

- IFX: disminución gradual de la dosis de 5mg/kg peso a 4 mg/Kg de peso a 3 mg/kg peso) y/o alargamiento del intervalo de dosis (a 8,9 y 10 semanas)
- ADA: se prolongaba una semana hasta un máximo de 6 semanas.
- ETN: se retrasaba 3 días hasta un máximo de 3 semanas.

- Estrategia DE: dosis según ficha técnica

- Cuando se observaba una recaída o brote

- En la ChDR se aumentaba la dosis de anti-TNF o se acortaba el intervalo para recuperar LDA.
- En la ChDE se utilizaban AINE y/o FAME para controlar la actividad.

- **Variables de desenlace**

- La actividad de la enfermedad se evaluó con BASDAI en diferentes puntos:
 - Visita 0: ante de iniciar TB.
 - Visita 1: antes de iniciar reducción de dosis en ChDR y después de al menos 6 meses con LDA en ambas cohortes.
 - Visita 2: 6 meses tras visita 1.
 - Visita 3: 1 años tras visita 1.
 - Visita 4: última visita disponible después de visita 1.
 - Visita brote: visita con el peor brote entre visita 1 y visita 4.
 - Se monitorizo actividad clínica cada 6 meses. En la ChDE se monitorizo de igual forma.
 - Definición LDA: BASDAI < 4 y al menos una de las siguientes PCR normal o disminución de BASDA mayor del 50%.
 - Definición de brote: BASDAI ≥ 4 y aumento BASDAI ≥2 en comparación al BASDAI previo a la reducción de dosis.
 - Los niveles de anticuerpos antifármaco se recolectaron un máximo de 24 h antes de la administración de anti-TNF **subcutáneo** o inmediatamente antes de la infusión de IFX.
- **Resultados:**
- Respuesta clínica:
 - Se observó una reducción de dosis administrada en la ChDR total en la última visita (visita 4) de:
 - Reducción de dosis de IFX 22% y un alargamiento del intervalo de un 28,7%
 - Alargamiento de intervalo dosis ADA 45%5 5
 - Alargamiento de intervalo dosis ETN 51,5 %%
 - El curso clínico según BASDAI fue similar en ambos grupos durante el estudio. Al realizar análisis de subgrupos entre los distintos anti-TNF no se observaron diferencias significativas.

	BASDAI		p
	ChDR total	ChDE total	
Visita 0	5,8 ± 1,6	5,8 ± 1,3	0,96
Visita 1	1,8 ± 1	1,8 ± 1	0,7
Visita 2	2,2 ± 1,5	1,9 ± 1,2	0,5
Visita 3	2,2 ± 1,6	1,9 ± 1,2	0,7
Visita 4	2,2 ± 1,5	2,1 ± 1,3	0,9

- La mayoría de los pacientes con SpA presentaban LDA al final del estudio: 63/74 (85,1%) en ChDR vs 39/43 (90,7%) en ChDE
- No existían diferencias cuando se analizaba LDA según fármaco en visita 4
 - IFX 30/35 (85,1 %) ChDR .
 - ADA 15/17(88,2%) ChDR vs 19/21 (90,5 %) en ChDE, p=0,823.
 - ETN 18/22(81,8%) ChDR vs 20/22 (90,9 %) en ChDE, p=0,380.

	IFX	ADA			ETN		
	ChDR	ChDR	CdDE	p	ChDE	ChDR	p
Visita 0	6,3 ± 1,72	4,8 ± 1	5,5 ± 1,2	0,07	5,4 ± 1,2	6 ± 1,4	0,3
Visita 1	1,7 ± 1	1,9 ± 1	2,1 ± 0,9	0,5	1,7 ± 1,1	1,5 ± 1	0,6
Visita 2	2,1 ± 1,9	1,9 ± 1,7	1,9 ± 1	0,6	3,2 ± 1,1	1,8 ± 1,5	0,09
Visita 3	2,1 ± 1,6	2,2 ± 2,2	1,8 ± 1	0,9	2,2 ± 0,9	2,1 ± 1,5	0,5

Visita 4	2,2 ± 1,6	2 ± 1,4	2,1 ± 1,2	0,8	2,2 ± 1,6	2,1 ± 1,5	0,9
----------	-----------	---------	-----------	-----	-----------	-----------	-----

- Recaídas durante el estudio

- 30 pacientes (26 %) presentaron recaída durante el estudio: 22/74 (30%) en ChDR vs 8/43 (11%) en ChDE, p= 0,184.
- No se observaron diferencias en el número de brotes entre grupos 1,4 ±0,7 ChDR vs 1,5 ±0,5, p = 0,486. Tampoco había diferencias en el tiempo hasta el primer brote 1,3 ±0,8 años ChDR vs 1,3 ±12. P= 0,8415
- En siguiente tabla se resumen los datos sobre brotes: proporción, número y tiempo hasta el primer brote:

SpA patients, n = 117	IFX TG, n = 35		ADA TG, n = 17		ETN TG, n = 22		p
Flares, n = 30 patients							
No. patients with flares, n/N (%)	14/35 (40)	3/21 (14)	2/17 (12)	0.431	5/22 (23)	6/22 (27)	0.498
No. flares, mean ± SD	1.5 ± 0.7	1.4 ± 0.6	2 ± 1.4	0.519	1.2 ± 0.5	1.6 ± 0.4	0.615
Time to appearance of first flare, yrs, mean ± SD	1.2 ± 0.5	0.9 ± 0.6	1 ± 0.1	1.000	1.6 ± 1.4	1.9 ± 1.5	0.156

SpA: spondyloarthritis; TG: tapering group; CG: control group; IFX: infliximab; ADA: adalimumab; ETN: etanercept.

- En los 22 pacientes con recaída en ChDR: fue más frecuente recaída en pacientes con IFX 12/35 (40%) que en grupo ADA 2/17 (12%) o grupo ETN 6/22 (27%)
- La mayoría de los pacientes en la ChDR con un brote, tratados con IFX o ADA necesitaron aumentar la dosis o acortar el intervalo de administración para alcanzar el control de la actividad de la enfermedad (IFX 13/14 (93%) ADA 2/2 (100%), ETN 2/6 (33,3%)
- Predictores de buen resultado clínico en el grupo ChDR:
 - El único factor asociado a buena respuesta fue el sexo varón.

Table 3. Predictive clinical baseline and pre-tapering factors predicting a flare during tapering strategy. Demographic, clinical, and serological characteristics were analyzed to predict a flare in patients with SpA under tapering strategy by means of univariate logistic regression analysis at baseline and pre-tapering.

Predictive Factor	OR	95% CI
At baseline		
Male sex	3.50	1.18–10.40
Age	1.03	0.99–1.07
Disease duration	0.98	0.92–1.04
Naive to biologicals	0.99	0.23–4.26
HLA-B27	0.31	0.05–2.1
Monotherapy	0.55	0.20–1.51
At pre-tapering		
Time in inactive disease	1.22	0.75–1.98
BASDAI	1.51	0.91–2.52
CRP levels	1.03	0.89–1.20

- Reducción de la dosis de TB en el grupo ChDR:

- Al final del estudio (visita 4) los pacientes del grupo ChDR recibían una menor dosis de TB comparado con el grupo ChDE Dosis IFX 4,4 ±0,81 mg/kg, el intervalo de dosis para IFX era de 11,22 ± 1,80; para ADA 3,74 ± 1,21 semanas y para ETN 2,09 ± 0,59 semanas.

- La reducción de dosis administrada en el grupo ChDR era del 22% para IFX, con un aumento del intervalo de dosis de 28,7 %. La reducción de dosis en ADA fue de 45,2 % y la de ETN de 51,5 %.
- La mayoría de los pacientes del grupo ChDR seguía con la estrategia de dosis reducida en la visita 4 (34/35) (97,15%) IFX, 16/17 (94,1%) ADA y 19/22 (86,4%) ETN
- **Conclusión autores:**
 - o La estrategia de reducción de dosis en pacientes con SpA conlleva una importante reducción del fármaco suministrado y el control de la actividad de la enfermedad es similar al de grupo de pacientes que recibe dosis estándar.
 - o El desarrollo de brotes es algo mayor en el grupo de DR, fundamentalmente en el grupo con IFX.
- **Comentario:**
 - o Los autores reconocen que aunque se recogió el uso de FAME y del cambio de biológico, debido al diseño del estudio no fue posible recoger el uso de AINE durante los brotes.
 - o No había grupo control de IFX, los autores comentan los motivos.
 - o No indican el número de pacientes que se evaluaron en cada visita, solo dan datos comparativos de actividad en cada visita de forma global
- **Niveles de evidencia:**
 - o Al tratarse de un estudio retrospectivo no se aplican escalas SIGN ni Jadad
 - o Nivel de evidencia:
 - SIGN: 3, grado de recomendación 3.
 - Oxford: 4; grado de recomendación C.

Zavada. (2014).

- **Objetivo del estudio:** Comparar efectividad, seguridad y costes de dosis estándar de anti TNF versus disminución de dosis a medida en pacientes con EA con actividad baja de la enfermedad.
- **Diseño del estudio:** Prospectivo observacional, de un único centro utilizando los datos que ese hospital introdujo en el registro ATTRA (registro obligatorio en la republica Checa para todos los pacientes con EA que inician TB)
- **Periodo de realización:** 2007 a 2013
- **Población:** Todos los pacientes con EA activa y que iniciaban terapia con anti-TNF fueron incluidos en este estudio de seguimiento observacional.
 - o **Criterios de inclusión:**
 - a) Pacientes con baja actividad (LDA): definida como BASDAI < 4, después de al menos 6 meses de tratamiento con ETN, ADA o INF.
 - b) Al menos 12 meses de seguimiento después de la reducción de dosis, en pacientes que dispusieran de BASDAI; BASFI y HAQ.
 - o En enero 2013 386 pacientes con EA estaban tratados con anti-TNF. De estos 386 un total de 82 con DR y 162 con DE cumplían criterios de inclusión.
 - o Para lograr que los dos grupos de pacientes tuvieran características basales similares se realizaron técnicas de emparejamiento en dos niveles: una aproximación de pareamiento

multivariante y un pareamiento por puntaje de propensión. Finalmente las técnicas se definieron dos grupos:

- a) con dosis reducida (n=53)
- b) con dosis estándar (n= 83). Para lograr que los dos grupos de pacientes tuvieran características basales similares.

- No existían diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.
- Características basales de los pacientes grupo reducción de dosis: Duración media (años) de la enfermedad previa al inicio de anti TNF (SD) 9,2 (8,5), duración de TB con anti-TNF 34,8 (18,6) meses, tiempo medio con anti-TNF desde que se alcanzó BASDAI < 4 27,3 (17,6) meses, edad media 41(10,8) años, 75,5 % varones, HLAB27 positivo 90,6 %, peso 75,5 (14,9) Kg, afectación periférica 34 %, BASDAI medio 1,4(1,1), BASFI medio 1,8(1,5), HAQ medio 0,4(0,4), uso FAME 11,3 %, uso Cs 1,9 %, PCR mg/L medio 4,3/7,8. En un 86,8 % de los casos era el primer anti-TNF utilizado. La distribución según fármaco era: ETN 47,2 %, ADA 20,8 % e INF 32,1 %. Todos datos excepto % con DS.
- **Intervenciones:** En algunos pacientes y basándose en experiencias previas positivas algunos médicos del centro consideraron la reducción de dosis en pacientes con enfermedad inactiva > 6 meses. La decisión de cuando y como disminuir (o aumentar la dosis en caso de brote) la dosis de anti-TNF se realizó según criterio del médico tratante sin seguir ningún protocolo.
- **Variables de desenlace:** Se recogieron datos utilizando dos fuentes, cuestionarios del médico y cuestionarios del paciente, así como variables demográficas, severidad de la enfermedad, medicación concomitante y comorbilidad. Se recogieron de forma prospectiva: BASDAI, BASFI, HAQ, PCR, medicación concomitante, dosis e intervalo de administración de anti-TNF y efectos adversos. Las visitas de seguimiento se realizaban cada 3 meses.
 - Objetivo primario: Comparar cambios en BASDAI, BASFI y HAQ en los primeros 12 meses en el grupo con reducción de dosis de anti TNF vs pacientes con dosis estándar.
 - Objetivo secundario: Incidencia de distintos eventos especificados:
 - Recaídas definidas según varios puntos de corte de BASDAI.
 - Efectos adversos.
 - Cambios entre anti-TNF
 - Costes de anti-TNF durante 1 año
 - Calidad de vida utilizando EuroQol-5D.
 - Con el objetivo de permitir comparación entre grupo e dosis estándar y grupo de dosis reducida se decidió usar el término cociente de dosis (DQ) para describir la proporción de dosis reducida versus estándar, asumiendo que la reducción de la dosis en los intervalos estándar y la prolongación de los intervalos de administración de las dosis eran intercambiables respecto a eficacia.
 - Formula de DQ: (dosis actual/ DE) x (intervalo de DE/ intervalo de dosis actual).
- **Resultados:**
 - Objetivo primario: a los 12 meses no existían diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en todos los parámetros estudiados, BASDAI, BASFI, HAQ y PCR. Ver tabla:

Table 3 Measures of activity/function, quality of life and costs of anti-TNF therapy over one year of observation

		Standard dosing group	Reduced dosing group	p Value
		83	53	
BASDAI at baseline	Mean (SD)	1.4 (1.0)	1.4 (1.1)	0.796
BASDAI at 12 M	Mean (SD)	1.9 (1.5)	1.7 (1.3)	0.453
Change in BASDAI (per year)	Mean (95% CI)	0.47 (0.18 to 0.76)	0.36 (0.01 to 0.71)	0.615
Difference of mean change (per year)	Mean (95% CI)	Reference	-0.12 (-0.57 to 0.34)	
CRP at baseline	Mean (SD)	4.4 (5.9)	4.3 (7.9)	0.713
CRP at 12 M	Mean (SD)	7.5 (15.6)	5.4 (7.9)	0.992
Change in CRP (per year)	Mean (95% CI)	3.42 (-0.16 to 7.01)	2.19 (-2.09 to 6.47)	0.663
Difference of mean change (per year)	Mean (95% CI)	Reference	-1.23 (-6.81 to 4.35)	
HAQ at baseline	Mean (SD)	0.4 (0.4)	0.4 (0.4)	0.833
HAQ at 12 M	Mean (SD)	0.4 (0.4)	0.4 (0.5)	0.479
Change in HAQ (per year)	Mean (95% CI)	0.07 (0.00 to 0.14)	0.08 (-0.01 to 0.17)	0.942
Difference of mean change (per year)	Mean (95% CI)	Reference	0.00 (-0.11 to 0.12)	
BASFI at baseline	Mean (SD)	1.9 (1.7)	1.8 (1.7)	0.644
BASFI at 12 M	Mean (SD)	2.1 (1.8)	1.9 (1.7)	0.481
Change in BASFI (per year)	Mean (95% CI)	0.07 (-0.21 to 0.35)	0.09 (-0.24 to 0.43)	0.907
Difference of mean change (per year)	Mean (95% CI)	Reference	0.03 (-0.41 to 0.46)	
EQ-5D* utility at baseline	Mean (SD)	0.80 (0.09)	0.79 (0.11)	0.667
EQ-5D* utility at 12 months	Mean (SD)	0.78 (0.14)	0.78 (0.11)	0.901
QALY area under the curve†	Mean (SD)	0.78 (0.12)	0.76 (0.14)	0.436
Annual cost of anti-TNF therapy (€)	Mean (SD)	12 000 (-)	7784 (2 254)	<0.001
Incremental effectiveness‡	Mean (95% CI)	0.020 (-0.016 to 0.057)	Reference	
Incremental cost (€)‡	Mean (95% CI)	4214 (3701 to 4707)	Reference	
ICER (€)	Mean (95% CI)	211 426 (95% CI undefined)§	Reference	
Net monetary benefit (€)	Mean (95% CI)	-3 354 (-4989 to -1666)	Reference	

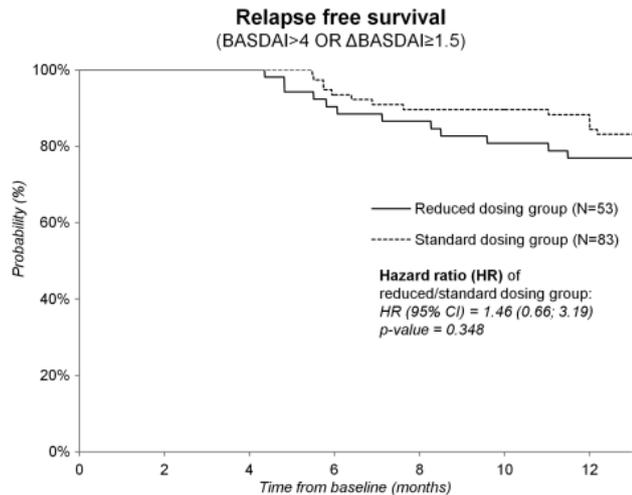
Note that standard dosing group was used as a reference for all calculations save for the last part of the table that deals with cost-effectiveness. Mann-Whitney U test was used when comparing continuous variables. Change (per year) was estimated using linear mixed effects regression model and restricted maximum likelihood method.
 *EQ-5D utility was derived from BASDAI and BASFI.
 †QALY was calculated as area under the curve of linearly interpolated values of EQ-5D utility.
 ‡Incremental cost and effectiveness are differences between groups estimated from 10 000 bootstrap samples.
 §Because of very small difference in incremental effectiveness, we could not estimate the variability of ICER and its 95% CI.
 BASDAI, Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index; BASFI, Bath AS functional index; CRP, C-reactive protein; HAQ, Health Assessment Questionnaire Disability Index; ICER, incremental cost-effectiveness ratio; TNF, tumour necrosis factor; QALY, quality-adjusted life-year.

- **Objetivos secundarios:** La incidencia de recaídas, efectos adversos, reacciones infusionales y ambos entre distintos anti-TNF no eran estadísticamente significativas entre ambos grupos. El porcentaje de recaídas (BASDAI >4) fue de un 11,3 % en grupo dosis reducida vs 8,4 % en grupo dosis estándar. En siguiente tabla se indican todos los resultados:

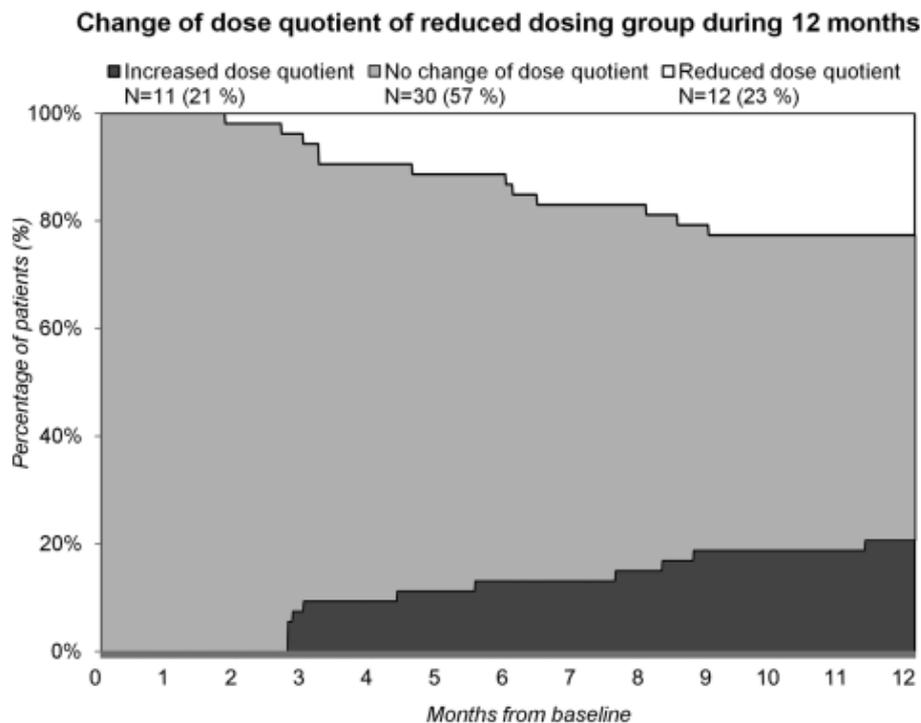
Table 2 Incidence of relapses (defined by different BASDAI cut-offs), switches of anti-TNF drugs and adverse events

	Standard dosing group	Reduced dosing group	p Value
	n=83	n=53	
*BASDAI>4	7 (8.4%)	6 (11.3%)	0.648
ΔBASDAI≥1.5	12 (14.5%)	10 (18.9%)	0.504
*BASDAI>4 AND ΔBASDAI≥1.5	6 (7.2%)	4 (7.5%)	0.969
*BASDAI>4 OR ΔBASDAI≥1.5	13 (15.7%)	12 (22.6%)	0.339
Switch of anti-TNF therapy during 12 months	6 (7.2%)	2 (3.8%)	0.467
Any AE	16 (19.3%)	6 (11.3%)	0.229
Any SAE	2 (2.4%)	1 (1.9%)	0.919
Infection	9 (10.8%)	4 (7.5%)	0.550
Infusion reaction	1 (1.2%)	0 (0.0%)	0.572

Values are given as n (%). Unconditional z-pooled test was used to compare occurrence of events between groups.
 BASDAI, Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index; TNF, tumour necrosis factor.



- Cambios en dosificación durante los 12 meses en grupo de dosis reducida: En la mayoría de los pacientes, 80,7 % se optó por alargamiento de intervalo de dosis (con más frecuencia con ETN), por una reducción de dosis en un 14 % (con mayor frecuencia INF) y se usó ambas estrategias en un 5,3 % de los pacientes. El DQ ≤ 0,5 se alcanzó en un 61, 5 % de los pacientes tratados con ETN el 0 % de los pacientes tratados con ADA y en el 23, 5 % de los tratados con INF. En el 21 % de los pacientes el DQ siguió disminuyendo a lo largo de los 12 meses de observación y un porcentaje similar de pacientes preciso volver a dosis estándar, ver figura:



- El coste anual de los tratamientos con anti-TNF es como cabía esperar menor en el grupo de dosis reducida, siendo un 2/3 del coste del grupo de dosis estándar. Ver figura coste-utilidad:

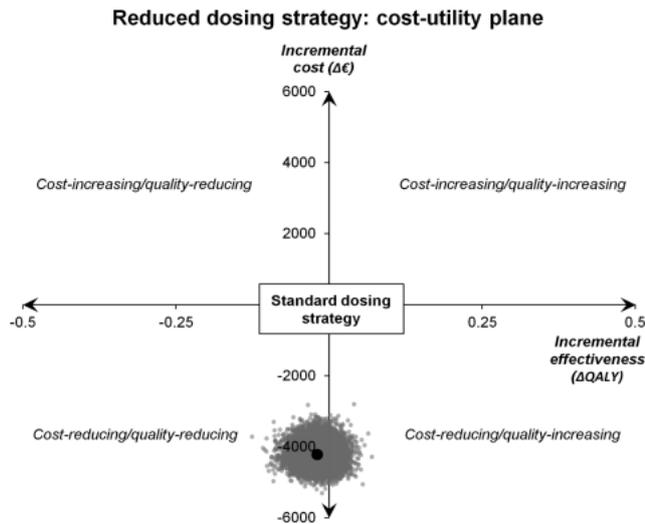


Figure 3 Cost utility plane: reduced versus standard dosing strategy. QALY, quality-adjusted life-year.

- **Conclusión autores:** En pacientes con EA que han alcanzado una actividad baja, una aproximación de disminución de dosis a medida obtiene resultados clínicos similares que las dosis estándar y es substancialmente menos costosa.
- **Comentario:**
Se indica que es un estudio prospectivo. El registro ATTRa es un registro prospectivo, pero los datos para este estudio se recogen retrospectivamente, tras parrear a los pacientes. El ajuste de dosis no es protocolizado, aunque se indica que se realiza en pacientes con enfermedad inactiva. Este dato podría ser un sesgo de selección por parte del médico.
- **Niveles de evidencia:**
 - Al tratarse de un estudio prospectivo observacional no se aplican escalas SIGN ni Jadad
 - Nivel de evidencia:
 - SIGN: 2 +.
 - Oxford: 2b.

3. Resumen de la evidencia encontrada

La pregunta a la que esta RS revisión quiere dar respuesta es:

- ¿Cuál es la tasa de recaída o pérdida de objetivo terapéuticos en pacientes con EA en tratamiento biológico que ha alcanzado la remisión de la actividad cuando se reduce la dosis de terapia biológica?

Sin embargo en los artículos incluidos se recogen otros datos que los revisores creemos pueden ser de interés a los panelistas y que dan respuesta a las siguientes preguntas:

- ¿Cuál es la duración de la remisión clínica en pacientes con EA en tratamiento biológico que han alcanzado la remisión de la actividad cuando se reduce la dosis de terapia biológica?
- ¿Cuál es el tiempo hasta recaída o la necesidad de aumento de dosis de TB, o la necesidad de iniciar una nueva TB, necesidad de tratamiento con corticoides en pacientes con EA en tratamiento biológico que han alcanzado la remisión de la actividad cuando se reduce la dosis de terapia biológica?

Los revisores hemos decidido poner dos tablas de evidencia, la primera que responde al interrogante planteado en esta revisión y la segunda con las respuesta a estas otras preguntas.

RESUMEN DE EVIDENCIA A LA PREGUNTA DE ESTA REVISION	NE
<p>La tasa de recaídas en pacientes con EA que utilizan estrategia de optimización de dosis:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ETN: Borrás-Blasco 2014: no recaídas; Cantini 2013: 9,5%; De Stefano 2014: 9 %; Lee 2008: 3,7 %; Lee 2010: 39 %. - IFX: Morck: no recaídas; Paccou 2012: 23 %. - ADA: Ningún estudio da datos específicos sobre recaídas con ADA. - En algún estudio se aporta tasa de recaídas de forma global (ADA, ETN e IFX): Almirall: 23,8 %; Arends 2015: 47 %; Morck 2013: 23 %; Plasencia 2015: 11 %. 	<p>2+; GR B</p> <p>2+; GR B</p> <p>2+; GR B</p>
<p>El tiempo medio hasta recaída solo se recoge en 5 estudio:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ETN: Cantini 2013: $8 \pm 3,2$ meses; De Stefano 2014: entre 24-36 semanas. En Paccou 2012, no dan tiempo medio hasta recaída, pero se pueden obtener datos de cuando se produjo la recaída tras la reducción de dosis en los 9 pacientes que la presentaron (en 5 antes de los 6 meses, en 1 entre 6-12 , en 3 entre 24-36) - IFX: Paccou 2012: no dan tiempo medio hasta recaída, pero se pueden obtener datos de cuando se produjo la recaída tras la reducción de dosis en los 10 pacientes que la presentaron (en 1 antes de los 6 meses, en 3 entre 6-12 , en 3 entre 12-24.) - En otros artículos se dan datos globales de los tres anti TNF: Almirall 2015: se 	<p>2+; GR B</p> <p>4; GR C</p>

produce recaída en 10 pacientes, en 2 antes de los 3 meses, en 5 entre 3-6 meses y en 3 entre 6-12 meses; Arends 2015: el mayor número de recaídas se produce en los 6 primeros meses, sin dar datos de tiempo medio)	2+, GR B
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------

RESUMEN DE EVIDENCIA DE PREGUNTAS ADICIONALES	NE
<p>La tasa de persistencia de la respuesta clínica en pacientes con EA que utilizan una estrategia de optimización de dosis es variable, aunque en la mayoría de los casos está por encima del 50 %</p> <ul style="list-style-type: none"> - ETN: Almirall 2015: 50%, 51%; Borrás-Blasco 2014: 100%; Cantini 2013: 86,3%; De Stefano 2014: 85%; Lee 2008: 78%; Lee 2010: 60,6 %; Plasencia 2015: 81,8 %; Yates: 52,2 %). - IFX: Almirall 2015: 100%; Arends 2015: 60%; Morck 2013: 79 %; Plasencia 2015: 85,1 % - ADA: Almirall 2015: 77,8%; Arends 2015: 63%; Plasencia 2015: 88,2 % 	<p>2+; GR B</p> <p>2+; GR B</p> <p>2+; GR B</p>
<p>La duración de la remisión clínica en pacientes que se encuentran en remisión cuando se reduce la TB se recoge en casi todos los estudios, oscila entre 6 y 24 meses, aunque este es un dato difícil de evaluar, ya que está limitada por el seguimiento realizado en los estudios, por lo que una forma indirecta de evaluar esta duración es el porcentaje de pacientes que se encuentra en remisión al final del seguimiento (ver recomendación previa)</p>	2+; GR B
<p>En la mayoría de los estudios, en los que se indicaba que tras la recaída se volvía a dosis previas de optimización o DE, se recuperaba la respuesta clínica</p>	2+; GR B
<p>La repuesta en los pacientes con EA que presentan recaídas y vuelven a dosis estándar es de forma general buena, con una recuperación de la respuesta clínica.</p> <ul style="list-style-type: none"> - ETN: Cantini 2013: 100%; De Stefano 2014: 100%; Paccou 2014: 77,7% responden, 11,1% cambia de antiTNF y 11,1% mantiene dosis. - IFX: Paccou 2014: 87,5 % y 12,5 % cambia a otro anti TNF - Este aspecto se trata de forma global en los estudios de siendo la tasa de respuesta al volver a dosis estándar: Arends 2015: 92%, Plasencia 2015: la mayoría recupera respuesta. 	<p>2+; GR B</p> <p>4: GR</p> <p>2+; GR B</p>

Los autores de esta revisión quieren considerar algunos aspectos que podrían resultar de utilidad a los panelistas.

- Aunque la evidencia sobre optimización en EA es mucho menor que en AR, la mayoría de los autores concluyen que la estrategia de optimización de TB en EA es eficaz en el mantenimiento de la respuesta.

- En la mayoría de los artículos el porcentaje de pacientes que mantiene la respuesta tras una estrategia de optimización es alta.
- En la mayoría de los artículos se indica el número de recaídas que, aunque variable, siempre es menor del 50 %.
- En la mayoría de los estudios en los que, tras la recaída, se volvía a dosis estándar o a dosis de optimización menores, se recuperaba la respuesta clínica.
- En algunos estudios se han evaluado factores de riesgo de reactivación y/o de respuesta después de una estrategia de optimización de TB. Sin embargo, ninguno de los estudios ha sido diseñado para este propósito que tampoco es el objetivo de esta revisión por lo que los autores de la misma se han limitado a señalar aquellos estudios en los que se ha tenido en cuenta este aspecto. Los datos son heterogéneos y las factores que se han asociada a recaída son: menor duración de remisión antes de reducción de dosis, menor duración de tratamiento con TB y menor duración de la enfermedad. Los asociados a buena respuesta tras inicio de estrategia de optimización son: mayor AsQoL antes de inicio de optimización, sexo masculino y ser naive a TB.
- Asimismo, los datos de las características basales incluidos en los estudios son muy variables, así como las características de los pacientes en los estudios en los que se incluyen. De forma general se podría decir que la edad media de los pacientes oscila entre 40-50 años, el porcentaje de varones es en la mayoría de los estudios mayor del 75-80 % y la duración de la enfermedad es muy variable.
- Un aspecto que puede ser importante en la estrategia de optimización de dosis es el tiempo en remisión antes del inicio de dicha estrategia, sin embargo sólo en 4 de los estudios incluidos se especifica este dato, que es de 6 meses en los estudios **Almirall 2015, Arends 2015 y Zavada 2015** al menos 6 meses en el de **Plasencia 2015** y de 1 año en el de **Borras-Blasco 2014**.
- El fármaco más evaluado con diferencia en las estrategias de optimización en EA es ETN. En uno de los artículos incluidos en esta revisión (**Borras-Blasco 2014**) y en otro excluido tras lectura completa (**Berthelot 2007**) los autores comentan algunos aspectos que podrán explicar la versatilidad de ETN en las estrategias de optimización:
 - ETN presenta un perfil farmacodinámico y farmacocinético único que le hace diferente a otros anti-TNF y que podría hacer que fuese más adecuado para las estrategias de ajuste de dosis.
 - Hay datos que muestran diferencia entre los distintos anti-TNF en la potencia de la neutralización del TNF soluble (sTNF- α), siendo ETN el que presenta una mayor afinidad.
- Asimismo hay datos en la literatura de que esta neutralización es dependiente de la concentración de TNF- α en el suero. En altas concentraciones de sTNF- α (2 ng/mL), como ocurre en tejidos inflamados todos los anti-TNF neutralizan sTNF- α con una potencia similar. Sin embargo a concentraciones bajas de sTNF- α (0.1 ng/mL), como es posible que ocurra en caso de remisión de la enfermedad, ETN neutraliza sTNF- α con una potencia 20 veces mayor que otros anti-TNF, por lo que parece que ETN pudiese ser particularmente adecuado para las estrategias de optimización una vez que los pacientes obtuvieron remisión.
- Sin embargo y aunque es una hipótesis atractiva los datos de los estudios en EA no demuestran grandes diferencias entre ETN y otros anti TNF en variables de desenlace como, porcentaje de pacientes en remisión al final del seguimiento, numero de recaídas, tiempo hasta recaídas,

recuperación de la respuesta tras vuelta a DE, ni duración de la remisión después del inicio de una estrategia de optimización.

4. Tablas de síntesis de la evidencia.

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES de los autores del estudio	COMENTARIOS del revisor	CALIDAD DE LA EVIDENCIA																						
ESTUDIOS QUE INCLUYEN ADALIMUMAB, ETANERCEPT E INFLIXIMAB																													
<p>Cita abreviada: Almirall 2015</p>	<p>Diseño: Prospectivo observacional. Un solo centro</p> <p>Objetivos: Valorar si una DR de TB en SpAx en remisión mantenida es efectiva para mantener remisión o baja actividad a un año y explorar las diferencias basales entre pacientes que mantienen remisión o baja actividad y pacientes con reactivación de la enfermedad.</p> <p>Periodo de realización: 07-2009 a 12-2012</p>	<p>Número de participantes: N=42 - 33 EA (NY modificados) - 9 SpAx-nRx</p> <p>Características de participantes: Criterios inclusión Pacientes con SpA (criterios ASAS de espondiloartritis) consecutivos que se encontraban en remisión mantenida al menos 6 meses y sin consumo AINE Excluidos pacientes con APs</p> <p>Desenlaces</p> <ul style="list-style-type: none"> • Porcentaje de pacientes que permanece en remisión • Porcentaje en LDA • Porcentaje de recaídas y que precisaban volver a dosis 	<p>Fármacos incluidos en estudio: IFX, ETN y ADA</p> <p>Intervención grupo control No aplica</p> <p>Intervención grupo experimental DR: Disminución de dosis de anti- TNF según protocolo preestablecido (ETN 50 mg /10 días o 25 mg/semana, INF3 mg/Kg cada 8 semanas y ADA/21 días</p> <p>Periodo de seguimiento: 12 meses</p> <p>Número de pérdidas: No se producen pérdidas</p>	<p>Resultados:</p> <p>Remisión-LDA-Recaídas (3,6 y 9 meses) (n=42)</p> <table border="1"> <tr> <td>Remisión total</td> <td>85,7 %</td> <td>76,2 %</td> <td>69,1 % (29)</td> </tr> <tr> <td>LDA total</td> <td>9,5 %</td> <td>7,1 %</td> <td>7,1 % (3)</td> </tr> <tr> <td>Recaída total</td> <td>5 %</td> <td>16,7 %</td> <td>23,8 % (10)</td> </tr> </table> <p>Remisión o LDA (por Diagnóstico) (12 meses)</p> <table border="1"> <tr> <td>EA (n=33)</td> <td>75,7 % (n=25)</td> </tr> <tr> <td>SpAx-nRx (n=9)</td> <td>77,7 % (n=7)</td> </tr> </table> <p>Remisión o LDA (por fármaco) (12 meses)</p> <table border="1"> <tr> <td>ETN (n=8)</td> <td>50 % (n=4)</td> </tr> <tr> <td>INF (n=7)</td> <td>100 % (n=7)</td> </tr> <tr> <td>ADA(n=27)</td> <td>77,8 % (n=21)</td> </tr> </table> <p>Se produjeron: 2 recaídas entre 0-3 meses, 5 recaídas entre 3-6 meses y 3 entre 6-12 meses.</p> <p>El grupo con recaídas tenía una duración de la remisión más corta antes de la reducción e TB, una duración menor de la TB y un menor tiempo de evolución de la enfermedad (p=0,017, p= 0,031, p=0,042 respectivamente). No existían diferencias en otras variables</p>	Remisión total	85,7 %	76,2 %	69,1 % (29)	LDA total	9,5 %	7,1 %	7,1 % (3)	Recaída total	5 %	16,7 %	23,8 % (10)	EA (n=33)	75,7 % (n=25)	SpAx-nRx (n=9)	77,7 % (n=7)	ETN (n=8)	50 % (n=4)	INF (n=7)	100 % (n=7)	ADA(n=27)	77,8 % (n=21)	<p>Conclusiones: La mayoría de los pacientes con SpAx mantienen la remisión al año tras la reducción de la dosis de terapia biológica (ETN, ADA, INF). Se observan peores resultados en los pacientes con menor duración de la remisión, menor duración de la enfermedad, y menor duración de tratamiento con terapia biológica</p>	<p>Comentarios: Dan datos globales y por patología de remisión y LDA. No dan datos específicos por fármaco según tipo de enfermedad. El número de pacientes incluidos es pequeño, únicamente con ADA se incluyen 27 pacientes, pero no dan datos sobre qué número de pacientes esta con cada fármaco y sobre patología (EA o SpAx-nRx)</p>	<p>Nivel de la evidencia: SIGN: 2 +. Oxford: 2b.</p>
Remisión total	85,7 %	76,2 %	69,1 % (29)																										
LDA total	9,5 %	7,1 %	7,1 % (3)																										
Recaída total	5 %	16,7 %	23,8 % (10)																										
EA (n=33)	75,7 % (n=25)																												
SpAx-nRx (n=9)	77,7 % (n=7)																												
ETN (n=8)	50 % (n=4)																												
INF (n=7)	100 % (n=7)																												
ADA(n=27)	77,8 % (n=21)																												

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES de los autores del estudio	COMENTARIOS del revisor	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
		<p>previa de TB</p> <ul style="list-style-type: none"> Definición remisión: BASDAI ≤ 2, no afectación periférica (artritis/entesitis) y PCR \leq a los valores normales. Definición LDA: BASDAI 2-4 y no afectación periférica (artritis/entesitis) ni niveles elevados de PCR. Definición recaída: BASDAI ≥ 4 independiente de afectación periférica y/o PCR. 					
<p>Cita abreviada: Arends 2015 Cohorte GLAS</p>	<p>Diseño Prospectivo observacional</p> <p>Objetivos Valorar si una DR de anti-TNF es posible sin pérdida de eficacia en práctica clínica</p>	<p>Número de participantes N total = 58 ETN (n=39) INF (n=10) ADA (n=9)</p> <p>Características de participantes Pacientes con EA (criterios NY modificados) que</p>	<p>Fármacos incluidos en estudio INF, ETN y ADA</p> <p>Intervención grupo control No aplica</p> <p>Intervención grupo</p>	<p>Resultados Mantenimiento reducción de dosis</p> <ul style="list-style-type: none"> A 6 meses (n=43) 74%. A 12 meses (n=36) 62%. A 18 meses (n=33) 57%. A 24 meses (n=31) 53%. De los 31 pacientes que mantenían la reducción de dosis <ul style="list-style-type: none"> 21 (68%) mantuvieron la DR inicial durante 24 meses 	<p>Conclusiones:</p> <p>- Tras una reducción de la terapia biológica (ETN, ADA e INF) se mantiene actividad baja de la enfermedad a los 24 meses en un 53% de los pacientes</p>	<p>Comentarios</p> <p>Al valorar los resultados hay que tener en cuenta que un alto porcentaje de pacientes que no pudo mantener DR y volvió a DE permanecían en baja actividad a los 6-12 meses de</p>	<p>Nivel de la evidencia: SIGN: 2 +. Oxford: 2b.</p>

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES de los autores del estudio	COMENTARIOS del revisor	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
	<p>diaria. a un año. Periodo de realización 06-2005 a 03-2011</p>	<p>iniciaron DR de TB con los siguientes criterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> Enfermedad activa BASDAI > 4 y/o ASDAS \geq 2 antes de iniciar TB LDA estable: BASDAI < 4 durante 6 meses DE. Inicio DR antes de 06-2011. <p>Desenlaces Evaluación cada 6 meses</p> <ul style="list-style-type: none"> BASDAI BASFI VSG y PCR. ASQoL Presencia afectación periférica. Uso FAME, AINE LDA: BASDAI < 4, ASDAS < 2,1 y PCR < 5mg/L Enfermedad inactiva: ASDAS 	<p>experimental DR Disminución de dosis y/o alargamiento de intervalo de forma protocolizada:</p> <ul style="list-style-type: none"> ETN25 2 veces a 25 /5 días a 25/sema 25/10 días a 25/2 sem ETN 50 sem a ETN 50 /10 días a ETN 50/2 sem. INF 5mg/kg cada 6 sem a 3 mg/kg cada 6 sem INF 5 mg/kg cada 8 sem a 3 mg/kg cada 8 sem a 2mg/kg cada 10 sem. ADA 40/2 sem a ADA 40/ 3 sem a ADA 40/ 4 sem <p>Enfermedad</p> <p>Periodo de seguimiento 24 meses</p> <p>Número de pérdidas 2 pacientes suspenden DR : 1 por ineficacia 1 por formación</p>	<ul style="list-style-type: none"> 4 (13%) intentaron DR según protocolo, pero precisaron volver a DR previa 4 (13%) fueron capaces DR según protocolo 2 (6%) precisaron aumentar su frecuencia de dosis, sin llegar al régimen de dosis convencional La dosis media de anti TNF correspondía al 62 % (DS \pm 1,19). Ningún paciente fue capaz de suspender TB El porcentaje que permaneció con DR/alargamiento frecuencia de dosis fue comparable entre anti TNF (ETN 51%, INF 60%, ADA 63 %). La dosis media también fue comparable (62, 61 y 66% ETN, INF y ADA). <p>Recaídas</p> <ul style="list-style-type: none"> Un 47 % (n=27) de los pacientes no pudo mantener reducción de dosis. Un 43% (n=25) volvió a la dosis previa Un 3% (n=2) suspendió TB. <p>Tiempo hasta recaída:</p> <ul style="list-style-type: none"> No se dan datos en el estudio pero se puede inferir del porcentaje de pacientes que siguen en RD en los distintos puntos de corte, observándose que el mayor número de recaídas se produce entre los 0-6 meses (se pasa de los 58 pacientes iniciales en remisión a 43 entre el mes 0 y el mes 6). <p>Evolución variables clínicas en pacientes que mantuvieron reducción de dosis (n=31):</p> <ul style="list-style-type: none"> Se observó un aumento muy ligero, pero estadísticamente significativo a lo largo del tiempo en BASDAI (p=0,04) y ASDAS (p=0,011), sin observarse cambios en PCR, 	<ul style="list-style-type: none"> La dosis media de la reducción corresponde a un 62% de la DE En los pacientes con reactivación síntomas al reducir dosis, la mayoría volvía a baja actividad al volver a DE. 	<p>volver a dosis estándar (un 88% de los pacientes presentaba BASDAI < 4 y un 88% ASDAS < 2,1) datos muy similares al grupo de pacientes que mantenía la reducción de dosis al final del estudio.</p> <ul style="list-style-type: none"> Asimismo un 29% de los pacientes que no mantuvo DR remisión (ASDAS < 1,3) a los 6-12 meses de volver a dosis estándar vs un 53% de los pacientes que mantuvo reducción de dosis. 	

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES de los autores del estudio	COMENTARIOS del revisor	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
		< 1,3	anticuerpos 25 pacientes vuelven a DE	BASFI y ASQoL <ul style="list-style-type: none"> Al final del estudio 24 meses (n=31) <ul style="list-style-type: none"> BASDAI < 4 (94 %) LDA (ASDAS < 2,1) (77%) Remisión (ASDAS<1,3) (53 %) Uso de AINE estable durante estudio Uso de FAME estable (10 % de pacientes) 			
Cita abreviada: Paccou 2012	Diseño: Retrospectivo. Objetivos: Determinar si en práctica clínica habitual el ajuste de dosis de anti-TNF es efectivo en el mantenimiento de la remisión en pacientes con EA Periodo de realización: 04-2001 a 08-2010	Número de participantes: N=189 Características de participantes: Incluidos a todos los pacientes con EA (según criterios de NY) y/o pacientes que cumplían criterios ASAS, tratados con anti-TNF (IFX, ETN y ADA) durante el periodo. Solo pacientes con manifestación axial predominante. Se seleccionó pacientes en tratamiento con anti-TNF en remisión. Seguimiento mínimo de 6	Intervención: grupo control Intervención grupo experimental DR: disminución de dosis y/o alargamiento del intervalo entre dosis. El ajuste de dosis, fue variable, no protocolizado y basado en el juicio médico. DE: IFX (5 mg/kg cada 6 semanas), ADA (40 mg cada 14 días), and ETA (25 mg 2 veces semana o 50 mg semana. Periodo de seguimiento: Hasta 36 meses Número de pérdidas:	Resultados: Se realizó ajuste de dosis: <ul style="list-style-type: none"> IFX n=27 ETN n=17 ADA n=5 Eficacia/fallo de tratamiento por Fármaco: <ul style="list-style-type: none"> IFX: <ul style="list-style-type: none"> A los 6 meses el ajuste de dosis fue eficaz para mantener remisión en 26/27 pacientes en el paciente que recayó se ajustó dosis de cada 8 a cada 6 semanas. A los 12 meses el ajuste de dosis fue necesario ajuste de dosis en 2 pacientes de cada 6 cada 8 semanas y en 1 paciente de cada 12 a cada 11 semanas. El seguimiento fue menor de 24 meses en 2 pacientes En semana 24 el ajuste de dosis fue eficaz en 17/20 pacientes y fallo en 3 en los 3 se ajustó dosis de cada 6 a cada 8 semanas y 1 paciente cambio a ADA. El seguimiento fue menor de 36 meses en 4 pacientes En semana 36 el ajuste de dosis fue eficaz en 13/13 ETN: <ul style="list-style-type: none"> A los 6 meses el ajuste de dosis fue eficaz en el mantenimiento de remisión en 12/17 	Conclusiones: El ajuste de dosis y/o el alargamiento de intervalo de dosis es eficaz en el mantenimiento de remisión en los pacientes con EA en tratamiento con anti-TNF.	Comentarios: <ul style="list-style-type: none"> El objetivo del estudio era investigar si el ajuste de dosis era eficaz una vez que se alcanzaba la remisión. No se indica claramente el número de pacientes en los que se redujo la dosis, a tenor de los datos/tablas que hay en el estudio se infiere que fueron 49, pero estos números no cuadran con los 58 que según indican las tablas entraron en remisión (sumando las remisiones según fármaco) ni con el número total de pacientes que se 	Nivel de la evidencia: SIGN: 3. Oxford: 4.

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES de los autores del estudio	COMENTARIOS del revisor	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
		<p>meses.</p> <p>Se incluyó un total de 206 pacientes con EA en tratamiento con anti-TNF. Se excluyó a 17 por pérdida de seguimiento, por lo que finalmente se revisaron las historias clínicas de 189 pacientes.</p> <p>Sólo se seleccionaron aquellos pacientes a los que se les siguió durante al menos tres meses tras el ajuste de dosis</p> <p>Desenlaces</p> <ul style="list-style-type: none"> • BASDAI • BASDAI 50 • <u>Definición tratamiento efectivo</u>: disminución de BASDAI > 2 puntos o disminución de BASDAI un 50% después de tres meses de tratamiento más la opinión de un experto • <u>Definición</u> 	15 pacientes	<p>pacientes, entre los 5 pacientes que recayeron, 4 requirieron ajuste de dosis (de ETN 25 semanal a ETN 25 2 veces semana) el otro paciente continuo ETN 25 semana sin estar en remisión. El seguimiento fue menor de 12 meses en 2 pacientes.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ A los 12 meses el ajuste de dosis fue eficaz para mantener remisión en 9/10, y se produjo recaída en 1 paciente, en este paciente se ajustó dosis de 25 semana a 25 dos veces semana. El seguimiento fue menor de 12 meses en 2 pacientes. ○ En semana 24 el ajuste de dosis fue eficaz en 7/27 pacientes. ○ En semana 36 el ajuste de dosis fue eficaz en 4/7 con recaída en 3 pacientes, en 2 se ajustó dosis para mantener remisión de 25 semana a 25 2 veces semana y el otro cambio a IFX. <ul style="list-style-type: none"> • ADA: <ul style="list-style-type: none"> ○ A los 6 meses el ajuste de dosis fue eficaz en 5/5. El seguimiento fue menor de 12 meses en 1 pacientes. ○ A los 12 meses el ajuste de dosis fue eficaz en 4/4. El seguimiento fue menor de 24 meses en 2 pacientes. ○ En semana 24 el ajuste de dosis fue eficaz en 2/2 pacientes. El seguimiento fue menor de 36 meses en estos 2 pacientes. • Durante el seguimiento de 6 a 36 meses 16 de los 49 pacientes sufrieron recaídas. En 13 e estos pacientes se ajustó dosis con eficacia, en 2 se cambió a otro anti TNF y 1 paciente mantuvo dosis a pesar de no estar en remisión. • Al final de 36 meses de seguimiento 17 de los 49 pacientes permanecían en remisión clínica. 		<p>indica en el texto que entraron en remisión 65.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Los datos que dan en el estudio son muy farragosos, dando en ocasiones datos globales y en ocasiones datos por fármaco, lo que hace la interpretación de los resultados muy complicados • Se podría decir si hacemos caso a los datos que 201 de los 49 pacientes que iniciaron reducción de dosis seguían con dosis reducida a los 36 meses (IFN n=13 y ETN n=7), con un BASDAI medio de 14,6 ±13,8), por lo que un 48 % de los pacientes en tratamiento con DR de IFX y un 41 % de los pacientes con DR de ETN, presentaban BASDAI < 4. • El seguimiento no fue homogéneo por el carácter 	

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES de los autores del estudio	COMENTARIOS del revisor	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
		remisión: BASDAI < 20, no afectación articular periférica y/o entesitis y valores PCR dentro del rango normalidad. En caso de EA asociada a IBD se consideraba en remisión si la IBD también estaba en remisión		<ul style="list-style-type: none"> Se produjo una pérdida de seguimiento en 15 pacientes al final de los 36 meses de La probabilidad acumulada de seguir en tratamiento con anti-TNF tras el ajuste de dosis fue de: <ul style="list-style-type: none"> 87,8 % a los 6 meses (n=49 BASDAI medio 14 ± 12,3) 78% a los 12 meses (n= 39, BASDAI medio 12 ± 11,2) 70,5 % a los 24 meses (n=29, BASDAI medio 16 ± 14,5) 58,8 % a los 36 meses (n= 20, BASDAI medio 14,6 ±13,8%) 		retrospectivo del estudio.	
Cita abreviada: Plasencia 2015	Diseño: Retrospectivo Objetivos: Comparar la actividad clínica de la enfermedad a largo plazo, la incidencia de brotes y la incidencia de anticuerpos antifármaco entre dos grupos de paciente con EspA uno que utiliza dosis estándar de	Número de participantes: N Inicial= 528 (282 españoles y 246 pacientes) tratados con anti – TNF (IFX, ADA y ETN). N tras periodo selección cumplían criterios de inclusión) = 117 (74 españoles y 43 holandeses) Características de participantes:	Intervención: grupo control En la ChDE se utilizaron DE hasta el final del estudio Intervención grupo experimental En la ChDR se utilizó una estrategia DR Estrategia DR: Se realizaba según criterio del médico en función de variables clínicas y serológicas. -IFX: disminución	Resultados: <ul style="list-style-type: none"> El curso clínico según BASDAI fue similar en ambos grupos durante el estudio. Al realizar análisis de subgrupos entre los distintos anti-TNF no se observaron diferencias significativas. La mayoría de los pacientes con SpA presentaban LDA al final del estudio: 63/74 (85,1%) en ChDR vs 39/43 (90,7%) en ChDE No existían diferencias cuando se analizaba LDA según fármaco en visita 4 <ul style="list-style-type: none"> IFX 30/35 (85,1 %) ChDR . ADA 15/17(88,2%) ChDR vs 19/21 (90,5 %) en ChDE, p=0,823. ETN 18/22(81,8%) ChDR vs 20/22 (90,9 %) 	Conclusiones: <ul style="list-style-type: none"> La estrategia de reducción de dosis en pacientes con SpA conlleva una importante reducción del fármaco suministrado y el control de la actividad de la enfermedad es similar al de grupo de pacientes que recibe dosis estándar. 	Comentarios: <ul style="list-style-type: none"> Los autores reconocen que aunque se recogió el uso de FAME y del cambio de biológico, debido al diseño del estudio no fue posible recoger el uso de AINE durante los brotes. Asimismo no había grupo control de IFX (Nivel de la evidencia: SIGN: 3. Oxford: 4.

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES de los autores del estudio	COMENTARIOS del revisor	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
	anti-TNF y otro que utiliza una estrategia de optimización <u>Periodo de realización:</u> No especificado	Se utilizaron dos cohortes de pacientes. Una Cohorte de pacientes española donde se realizó una estrategia de reducción de dosis (ChDR) y otra holandesa donde se utilizaron dosis estándar (ChDE). En la ChDE no había grupo de IFX <u>Criterios inclusión:</u> LDA al menos durante 6 meses <u>Definición LDA:</u> BASDAI < 4 y al menos una de las siguientes PCR normal o disminución de BASDA mayor del 50%. <u>Desenlaces</u> • BASDAI en diferentes puntos de corte (visita 0 antes inicio TB; 1 antes inicio DR; 2 6 meses tras visita 1; 3 1 año tras visita 1 y 4 última visita disponible tras visita 1)	gradual de la dosis de 5mg/kg peso a 4 mg/Kg de peso a 3 mg/kg peso) y/o alargamiento del intervalo de dosis (a 8,9 y 10 semanas) -ADA: prolongación de semana en semana hasta un máximo de 6. -ETN: se retrasaba 3 días hasta un máximo de 3 semanas. <u>En caso de recaída o brote:</u> • En la ChDR se aumentaba la dosis de anti-TNF o se acortaba el intervalo para recuperar LDA. • En la ChDE se utilizaban AINE y/o FAME para controlar la actividad <u>Periodo de seguimiento:</u> No se indica claramente, hay un protocolo de seguimiento de visita 0 a 4: se indica que visita 3 es tras un año de inicio DR y visita 4 última visita disponible.	en ChDE, $p=0,380$ - <u>Recaídas durante el estudio</u> <ul style="list-style-type: none"> 30 pacientes (26 %) presentaron recaída durante el estudio: 22/74 (30%) en ChDR vs 8/43 (11%) en ChDE, $p=0,184$. No se observaron diferencias en el número de brotes entre grupos $1,4 \pm 0,7$ ChDR vs $1,5 \pm 0,5$, $p=0,486$. Tampoco había diferencias en el tiempo hasta el primer brote $1,3 \pm 0,8$ años ChDR vs $1,3 \pm 1,2$. $P=0,8415$ • <u>Número de recaídas por fármaco</u> EN los 22 pacientes con recaída en ChDR: fue más frecuente recaída en pacientes con IFX 12/35 (40%) que en grupo ADA 2/17 (12%) o grupo ETN 6/22 (27%) <ul style="list-style-type: none"> <u>IFX Grupo DR</u> nº pacientes con brote 14/35 (40%) Nº brotes (media \pmDS) $1,5 \pm 0,7$ Tiempo medio hasta brote $1,2 \pm 0,57$ <u>ADA Grupo DE</u> nº pacientes con brote 3/21 (14%) Nº brotes (media \pmDS) $1,4 \pm 0,6$ Tiempo medio hasta brote $0,9 \pm 0,6$ <u>Grupo DR</u> nº pacientes con brote 2/17 (12%) Nº brotes (media \pmDS) $2 \pm 1,4$ Tiempo medio hasta brote $1 \pm 0,1$ P entre grupos 0,431; 0,519; 1. <u>ETN</u> 	• El desarrollo de brotes es algo mayor en el grupo de DR, fundamentalmente en el grupo con IFX	los autores explican el motivo) • No indican el nº de pacientes que se evaluaron en cada visita, solo dan datos comparativos de actividad en cada visita de forma global	

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES de los autores del estudio	COMENTARIOS del revisor	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
		<ul style="list-style-type: none"> Definición LDA: BASDAI < 4 y al menos una de las siguientes: PCR normal o disminución de BASDAI mayor del 50%. Definición brote: BASDAI ≥ 4 y aumento BASDAI ≥ 2 en comparación al BASDAI previo a la reducción de dosis. 	<p>Número de pérdidas: No indicadas</p> <p>Pareamiento Durante el periodo de selección se seleccionó pacientes de la cohorte española que cumpliesen criterios de inclusión y posteriormente se parearon con la cohorte holandesa según variables clínicas, demográficas y serológicas para asegurarse que ambas cohortes eran similares respecto a edad, sexo duración de la enfermedad y actividad según BASDAI basal (antes de iniciarse la reducción de dosis) duración de inactividad de la enfermedad previa a la primera visita y tiempo de seguimiento entre visita 1 y visita 4 (ver variables de desenlace)</p>	<p><u>Grupo DE</u> nº pacientes con brote 5/22 (23%) Nº brotes (media ±DS) 1,2 ± 0,5 Tiempo medio hasta brote 1,6 ± 1,4</p> <p><u>Grupo DR</u> nº pacientes con brote 6/22 (27%) Nº brotes (media ±DS) 1,6 ± 0,4 Tiempo medio hasta brote 1,9 ± 1,5 P entre grupos 0,498; 0, 615; 0,156</p> <ul style="list-style-type: none"> La mayoría de los pacientes en la ChDR con un brote, tratados con IFX o ADA necesitaron aumentar la dosis o acortar el intervalo de administración para alcanzar el control de la actividad de la enfermedad (IFX 13/14 (93%) ADA 2/2 (100%), ETN 2/g (33,3 %) <u>Reducción de la dosis de TB en el grupo ChDR:</u> <ul style="list-style-type: none"> Al final del estudio (visita 4) los pacientes del grupo ChDR recibían una menor dosis de TB comparado con el grupo ChDE Dosis IFX 4,4 ±0,81 mg/kg, el intervalo de dosis para IFX era de 11,22 ± 1,80; para ADA 3,74 ± 1,21 semanas y para ETN 2,09 ± 0,59 semanas. La reducción de dosis administrada en el grupo ChDR era del 22% para IFX, con un aumento del intervalo de dosis de 28,7 %. La reducción de dosis en ADA fue de 45,2 % y la de ETN de 51,5 %. La mayoría de los pacientes del grupo ChDR seguía con la estrategia de dosis reducida en la visita 4 (34/35)(97,15%) IFX; 16/17 (94,1%) ADA y 19/22 (86,4%) ETN. 			
Cita	Diseño:	Número de	Se definieron dos	Resultados:	Conclusiones:	Comentarios:	Nivel de la

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES de los autores del estudio	COMENTARIOS del revisor	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
abreviada: Zavada 2014	<p>Prospectivo observacional, de un único centro utilizando los datos que ese hospital introdujo en el registro ATTRA (registro obligatorio en la republica Checa para todos los pacientes con EA que inician TB)</p> <p>Objetivos Comparar efectividad, seguridad y costes de dosis estándar de anti TNF versus disminución de dosis a medida en pacientes con EA con actividad baja de la enfermedad</p> <p>Periodo de realización: 2007 a 20137</p>	<p>participantes: N=136</p> <p>Características de participantes: Todos los pacientes con EA activa y que iniciaban terapia con anti-TNF fueron incluidos en este estudio de seguimiento observacional.</p> <p>Criterios de inclusión: a) Pacientes con baja actividad (LDA): definida como BASDAI < 4, después de al menos 6 meses de tratamiento con ETN, ADA o INF. b) Al menos 12 meses de seguimiento después de la reducción de dosis, en pacientes que dispusieran de BASDAI; BASFI y HAQ</p> <p>Desenlaces Objetivo 1º: Comparar cambios en BASDAI, BASFI y HAQ en los</p>	<p>grupos a) DR (n=82) b) DE (n= 162).</p> <p>Para lograr que los dos grupos de pacientes tuvieran características basales similares se realizaron técnicas de emparejamiento en dos niveles: una aproximación de pareamiento multivariante y un pareamiento por puntaje de propensión por lo que finalmente se incluyeron 53 pacientes con DR y 83 con DE.</p> <p>No existían diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.</p> <p>No se utilizó un protocolo establecido para DR.</p> <p>Intervención: grupo control Dosis estándar de anti TNF.</p> <p>Intervención grupo experimental</p>	<p>Objetivo primario:</p> <ul style="list-style-type: none"> A los 12 meses no existían diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en todos los parámetros estudiados, BASDAI, BASFI, HAQ y PCR. <p>Objetivos secundarios:</p> <ul style="list-style-type: none"> La incidencia de recaídas, efectos adversos, reacciones infusionales y ambos entre distintos anti-TNF no eran estadísticamente significativas entre ambos grupos. El porcentaje de recaídas (BASDAI >4) fue de un 11,3 % en grupo dosis reducida vs 8,4 % en grupo dosis estándar. <p>Cambios en dosificación durante los 12 meses en grupo de dosis reducida:</p> <ul style="list-style-type: none"> En la mayoría de los pacientes, 80,7 % se optó por alargamiento de intervalo de dosis (con más frecuencia con ETN), por una reducción de dosis en un 14 % (con mayor frecuencia INF) y se usó ambas estrategias en un 5,3 % de los pacientes. El DQ \leq 0,5 se alcanzó en un 61,5 % de los pacientes tratados con ETN el 0 % de los pacientes tratados con ADA y en el 23,5 % de los tratados con INF. En el 21 % de los pacientes el DQ siguió disminuyendo a lo largo de los 12 meses de observación y un porcentaje similar de pacientes preciso volver a dosis estándar <p>El coste anual de los tratamientos con anti-TNF es como cabía esperar menor en el grupo de DR, siendo un 2/3 del coste del grupo de DFE</p>	<ul style="list-style-type: none"> En pacientes con EA que han alcanzado una actividad baja, una aproximación de disminución de dosis a medida obtiene resultados clínicos similares que las dosis estándar y es substancialmente menos costosa 	<ul style="list-style-type: none"> Se indica que es un estudio prospectivo. El registro ATTRA es un registro prospectivo, pero los datos para este estudio se recogen retrospectivamente, tras parear a los pacientes. El ajuste de dosis no es protocolizado, aunque se indica que se realiza en pacientes con enfermedad inactiva. Este dato podría ser un sesgo de selección por parte del médico. 	<p>evidencia: SIGN: 3. Oxford: 4.</p>

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES de los autores del estudio	COMENTARIOS del revisor	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
		<p>primeros 12 meses en el grupo con reducción de dosis de anti TNF vs pacientes con dosis estándar.</p> <p><u>Objetivo 2º:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Recaídas definidas según varios puntos de corte de BASDAI. • Efectos adversos. • Cambios entre anti-TNF. • Costes de anti-TNF durante 1 año • Calidad de vida utilizando Euroqol-5D <p>Para permitir la comparación entre grupo DE y grupo DR grupo se usó el término cociente de dosis (DQ) para describir la proporción de DR vs DE, asumiendo que la reducción de la dosis en los intervalos estándar y la prolongación de los intervalos de administración</p>	<p><u>DR:</u></p> <p>En algunos pacientes y basándose en experiencias previas positivas algunos médicos del centro consideraron la reducción de dosis en pacientes con enfermedad inactiva > 6 meses. La decisión de cuando y como disminuir o aumentar la dosis en caso de brote de anti-TNF se realizó según criterio del médico tratante sin seguir ningún protocolo</p> <p><u>Periodo de seguimiento:</u></p> <p>12 meses</p> <p><u>Número de pérdidas:</u></p> <p>No aplicable al ser un estudio retrospectivo</p>				

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES de los autores del estudio	COMENTARIOS del revisor	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
		<p>de las dosis eran intercambiables respecto a eficacia.</p> <p>Formula de DQ: (dosis actual/ DE) x (intervalo de DE/ intervalo de dosis actual).</p>					
ESTUDIOS ETANERCEPT							
<p>Cita abreviada: Borras-Blasco 2015</p>	<p>Diseño: Retrospectivo. Un solo Centro</p> <p>Objetivos: Determinar el impacto clínico y económico de la reducción de dosis de ETN en AR, APs y EA.</p> <p>Periodo de realización: 01-2006 a 06-2013</p>	<p>Número de participantes: N= 185 (EA 48, AR 98 y 40 APs)</p> <p>De estos recibieron ETN 25 semanal (AR 24, EA 8 y APs 7)</p> <p>Características de participantes: Pacientes con EA (criterios NY modificado. No se dan características basales de los pacientes.</p> <p>Criterios inclusión: pacientes que iniciaron ETN 50 semanal en el periodo de realización del estudio y que mantenía remisión clínica al menos un año y que</p>	<p>Intervención: grupo control No aplica</p> <p>Intervención grupo experimental DR: Cambio de ETN50/semana a ETNA25/semana (tratamiento con ETN25/semana al menos durante 6 meses</p> <p>Periodo de seguimiento: Como mínimo 6 meses de tratamiento con ETN.</p> <p>Número de pérdidas: No se producen pérdidas de los pacientes que iniciaron DR</p>	<p>Resultados:</p> <ul style="list-style-type: none"> De los 8 pacientes con EA que iniciaron ETN 25 semanal, el 100 % mantuvo la reducción de dosis, con una duración media del tratamiento de $2,9 \pm 1$ año BASDAI basal (antes de inicio DR) $5,2 \pm 1,9$ BASDAI final $2,0 \pm 0,4$ 	<p>Conclusiones: La reducción de ETN 50 semanal a ETN 25 semanal, produce un ahorro económico con un mantenimiento de respuesta clínica en una proporción alta de los pacientes, después de estar al menos un año en remisión clínica con ETN 50 semanal</p>	<p>Comentarios</p> <ul style="list-style-type: none"> No dan datos basales de patologías incluidas No se indica si evaluación del BASDAI estaba recogida de Hª clínica o se calculó con datos de la misma. Se indica que los datos del estudio están basados en los datos del departamento de reumatología, pero no se indica si los reumatólogos participan en el estudio. En mi opinión es que es un estudio muy enfocado al 	<p>Nivel de la evidencia: SIGN: 3. Oxford: 4.</p>

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES de los autores del estudio	COMENTARIOS del revisor	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
		<p>presentaban daño estructura leve y lento y que habían cambiado a ETN 25 semanal.</p> <p><u>Definición remisión clínica:</u> BASDAI < 2</p> <p><u>Desenlaces</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • BASDAI • Cambios y/o suspensión de tratamiento. • Cambio a otro anti-TNF. • Progresión estructural. 				<p>gasto, no ofrece datos sobre características basales de pacientes, uso de otros fármacos (FAMES, AINE, CS) que podrían influir en resultado final.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se indica que se recogen datos radiológicos, pero se dan datos. • La farmacia Hospitalaria recibe honorarios por consultaría de Pfizer. 	
<p><u>Cita abreviada:</u> Cantini 2013</p>	<p><u>Diseño:</u> ECA</p> <p><u>Objetivos:</u> Evaluar la proporción de pacientes con EA que se mantienen en remisión clínica tras la reducción de dosis ETN 50 semana a ETN 50 cada 2 semanas, comparado con los pacientes que recibían</p>	<p><u>Número de participantes:</u> N=78 pacientes en tratamiento con ETN 50 semanal</p> <p><u>Características de participantes:</u> 1ª fase: se trató a todos los pacientes con ETN 50s semanal 2ª fase: se randomizó a los pacientes que se encontraban en remisión a DE o</p>	<p><u>Intervención: grupo control</u> DE: ETN 50 semanal n= 21</p> <p><u>Intervención grupo experimental</u> DR ETN 25 semanal n=22</p> <p><u>Periodo de seguimiento:</u> No se indica, se dice que hasta final de seguimiento (dan datos de seguimiento medio</p>	<p><u>Resultados:</u> <u>Porcentaje de pacientes en remisión</u> Grupo DR 86,3 % (19/22) vs 90,4 % grupo DR</p> <p><u>Recaídas</u> Grupo DR 13,6 % (n=3) vs 9,5 % (n=2) grupo DE.</p> <p><u>Tiempo hasta recaída</u> Grupo DR 10 ±1,1 meses vs 8± 3,2 grupo DR</p> <p><u>Otras variables</u> No se observaron diferencias significativas en BASDAI, BASFI, BSAMI. VSG y PCR</p> <p>En grupo DR tras recaída (n=3) se prescribió DE tras recaída y los pacientes entraron en remisión clínica en un tiempo medio de 5,1 ± 2,4 meses</p>	<p><u>Conclusiones:</u> En pacientes con EA en remisión en tratamiento con ETN a dosis estándar una reducción de dosis de ETN (de 50 semanal a 50 cada 14 días), mantiene la remisión en un alto porcentajes de los pacientes sin diferencias significativas respecto al grupo que mantenía DE. Este resultado podría tener importantes</p>	<p><u>Comentarios</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • No se especifica el tiempo de duración de actividad baja antes del inicio del estudio. • No se indica método de aleatorización. • No se permitía uso AINE y/o Cs sistémicos y/o intraarticulares. 	<p><u>Nivel de la evidencia:</u> SIGN Checklist <u>1.Validez interna</u> 1.1.Si 1.2. Si 1.3. No se puede saber 1.4. No 1.5. Si 1.6. Si 1.7. Si 1.8. GC 9,6 % GI 13,7 % 1.9. Si</p>

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES de los autores del estudio	COMENTARIOS del revisor	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
	<p>ETN 50 semana.</p> <p>Periodo de realización: 01-2005 a 12-2009.</p>	<p>DR.</p> <p>No se permito uso de AINE y/o Cs sistémicos y/o intraarticulares.</p> <p>Desenlaces</p> <ul style="list-style-type: none"> • Variable 1ª: <ul style="list-style-type: none"> - porcentaje pacientes que mantenían remisión clínica tras la DR vs DE. • Variables 2ª: <ul style="list-style-type: none"> - porcentaje pacientes que mantenían remisión clínica - duración de remisión clínica tras disminución de dosis - tiempo hasta recidiva. - frecuencia de efectos adversos • Otras medidas: respuesta ASAS 20, 50 y 70 	<p>de los grupos.</p> <p>Número de pérdidas:</p> <p>Grupo DR: 3 pacientes que vuelven a DE</p> <p>Grupo DE: 2 pacientes que cambian a otro anti-TNF</p>	<p>No se observaron diferencias entre ambos grupos en tolerabilidad y efectos adversos</p>	<p>implicaciones económicas</p>		<p>1.10.No disponible</p> <p><u>2.Valoracion global</u></p> <p>2.1. Aceptable</p> <p>2.2.</p> <p>2.3.</p> <p>2.4 Comentarios revisor.</p>

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES de los autores del estudio	COMENTARIOS del revisor	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
		BASDAI, BASMI, BASFI; metrología: expansión torácico, distancia dedo-suelo; número articulaciones inflamadas y dolorosas; número dedos con dactilitis; VSG, PCR y número y severidad de efectos adversos					
Cita abreviada: De Stefano 2014	Diseño: Prospectivo abierto observacional. Un único centro Objetivos: Evaluar si en pacientes con EA en remisión clínica con ETN 25 2 veces semana pueden cambiar a ETN 25 semanal o cada 2 semanas Periodo de realización: 02-2007 a 12-2010	Número de participantes: N= 38 Características de participantes: Pacientes con EA (criterios modificados de NY) con afectación radiológica (I-III). Criterios de inclusión: enfermedad activa al menos durante un año: BASDAI > 4 a pesar de tratamiento con AINES y edad entre 18-65 años. Criterios de exclusión:	Intervención: grupo control No aplica. Intervención grupo experimental DR: - DR1 ETN 25 semana - DR2 ETN 25 cada 2 semanas. • En base a un protocolo, los pacientes en remisión clínica parcial con DE en semana 12 y 16 se les cambio a DR1.	Resultados: ○ En semana 12 (uso DE) porcentaje de pacientes con respuesta ASAS 20 fue de 79 % (30 pacientes), ASAS 40 59% (22 pacientes) y ASAS 5/6 62 % (24 pacientes). • En la semana 12 (uso DE): un 55% (n=21) se encontraba en remisión parcial ASAS, un 24 % (n=9) presentaban repuesta pero no se encontraban en remisión y un 21 % (n=8) fueron no respondedores. • Los 21 (55%) pacientes que se encontraban en remisión parcial ASAS cambiaron a DR1, los 9 pacientes con respuesta ASAS pero no en remisión parcial continuaron con DE. Inicio reducción de dosis (N=21) • En semana 24: - de los 21 pacientes en remisión clínica con DR1, 20 mantenían remisión clínica, por lo que	Conclusiones: Un alto porcentaje de pacientes con ETN 25 2 veces semana alcanza la remisión clínica en los 3 primeros meses Un porcentaje sustancial mantiene la remisión parcial al cambiar a ETN 25 cada 2 semanas. Los pacientes que presentan reactivación de la enfermedad presentan de nuevo remisión al volver a dosis previa. Por lo tanto el	Comentarios: • El ajuste de dosis se realiza por protocolo y de acuerdo con evolución clínica, de forma muy similar a la práctica clínica habitual. • La duración de baja actividad antes del inicio de la reducción de dosis es baja, solo 12 semanas (en consenso SER-SEFH se recomienda un mínimo de 6 meses), a pesar de lo cual un	Nivel de la evidencia: SIGN: 2 +. Oxford: 2b.

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES de los autores del estudio	COMENTARIOS del revisor	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
		<p>presencia de comorbilidad significativa, incluyendo: infección activa, IC clase NYHA II/IV, aumento de enzimas hepáticos, creatinina sérica > 1,2 mg/l, abuso de alcohol o drogas, embarazo y enfermedades desmielinizantes.</p> <p>Desenlaces</p> <ul style="list-style-type: none"> Los pacientes fueron evaluados durante 1 año y evaluados basalmente y cada 3 meses. En cada visita se evaluaban de rutina: BASDAI, VGP de la enfermedad (1-10), VGP del dolor (EAV 1-10), BASFI, MASES y recuento de articulaciones inflamadas (64 articulaciones) Variable de desenlace 1ª: porcentaje de pacientes con 	<ul style="list-style-type: none"> Si remisión clínica persistía en semana 24 y 28 se cambiaba a DR2 hasta la conclusión del estudio si se mantenía la remisión clínica en semanas 36 y 46. En caso de aumento de actividad se volvía a la dosis previa <p>Periodo de seguimiento: Un año.</p> <p>Número de pérdidas: N=18. Se explican pérdidas y motivos exhaustivamente</p>	<p>cambiaron a DR2 y 1 volvió a DE por presentar un episodio de uveítis.</p> <ul style="list-style-type: none"> Es decir un 95% de los pacientes que iniciaron DR mantenían respuesta En semana 36 un 42% de los pacientes iniciales (16/38) seguían presentando remisión clínica con DR2 y un 10,5 % (n= 4) presentó reactivación clínica por lo que volvieron a DR1, estos 4 pacientes presentaron remisión clínica hasta el final del estudio (semana 48). 16/21 de los que iniciaron DR(76%) permanecían en remisión De los 16 pacientes en remisión clínica en semana 36 con DR2, 14 seguían en remisión clínica en semana 48(66,6 % de los que iniciaron DR) y el resto 2 pacientes suspendieron tratamiento por efectos adversos (cáncer de colon y ascitis). Al final del estudio en semana 48 18 pacientes (47%) permanecían en remisión, 4 (10%) con ETN25 semanal y 14(37%) con ETN 25 cada 2 semanas(de los 38 iniciales) De los 21 pacientes que iniciaron DR en semana 12, al final de estudio en semana 48: <ul style="list-style-type: none"> Un 85 %(18) permanecía en remisión (DR1+ DR2) Un 66,6%(n=14) permanecían en remisión con DR2 (reducción de dosis según protocolo sin recaídas) Un 19.7 %(n=4) permanecía en remisión con DR1 (presentaron recaída en semana 36 con 	<p>espaciamiento de dosis de ETN es posible en pacientes con una duración corta de enfermedad.</p>	<p>porcentaje alto de los pacientes 85 % mantenía remisión clínica al final del estudio (66,6 % con ETN 25 cada 2 semanas y 19% con ETN 26 semana)</p>	

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES de los autores del estudio	COMENTARIOS del revisor	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
		<p>respuestas ASAS20, ASAS 40, ASAS5/6 y remisión parcial en semana 12.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Variables de desenlace 2ª</u>: proporción de pacientes con remisión parcial persistente en semana 48 con ETN 25 semanal o ETN 25 cada 2 semanas 		<p>DR2con recuperación respuesta al volver a DR1 en semana 48)</p> <p>- 2 pacientes suspendieron tratamiento entre semana 36 -48 por efectos adversos y uno volvió a DE entre semana 12-24 por presentar uveítis.</p> <p><u>Datos globales de los21 pacientes que iniciaron reducción de dosis (n=21)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Al final del estudio (semana 48) 18 pacientes (85%) permanecían en remisión, 4 (19%) con ETN25 semanal y 14 (66,6%) con ETN 25 cada 2 semanas. Los otros 2 pacientes suspendieron tratamiento por efectos adversos. <p><u>Pacientes que siguen con DE (N=9)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>En semana 24</u> de 9 pacientes que seguían con DE con respuesta ASAS pero no en remisión, 4 suspendieron tratamiento por ineficacia, 1 por efectos adversos y 4 continuaron presentando respuesta ASAS pero no remisión y continuaron con DE. • En semana 36, de los 4 pacientes con DE respondedores pero no en remisión clínica 2 suspendieron 36 por efectos adversos y los otros 2 pacientes siguieron presentando respuesta clínica pero no remisión hasta semana 48 			

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES de los autores del estudio	COMENTARIOS del revisor	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
				<ul style="list-style-type: none"> No existieron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de efectos adversos entre los grupos. 			
<p>Cita abreviada: Lee 2008</p>	<p>Diseño: Prospectivo observacional. Un solo centro</p> <p>Objetivos: Evaluar si la reducción de dosis de ETN es eficaz en el mantenimiento de la remisión y cuál era el efecto de la suspensión del tratamiento</p> <p>Periodo de realización: 05-2005 a 10-2006</p>	<p>Número de participantes: N= 27</p> <p>Características de participantes: Pacientes con EA (criterios de NY) que estaban sintomáticos a pesar del uso de 2 AINES al menos durante 3 meses.</p> <p>Desenlaces</p> <ul style="list-style-type: none"> BASDAI BASDAI 50 VSG PCR 	<p>Intervención: Se inició ETN a dosis de 50 mg/semana durante 12 semanas. Posteriormente los pacientes iniciaron DR con ETNA 25 mg semana durante 42 semanas y finalmente el tratamiento fue suspendido</p> <p>Grupo control Intervención No aplica</p> <p>Grupo experimental DR: ETN 25/semana</p> <p>Periodo de seguimiento: 12 meses(12 semanas con DE, 42 semanas con DR y suspensión)</p> <p>Número de pérdidas: 3 pacientes en Fase</p>	<p>Resultados:</p> <ul style="list-style-type: none"> A los 9 meses el BASDAI medio de los 18 pacientes que seguían en tratamiento era de 2,1 ±1,3). Por tanto un 87 % de los que inicio DR mantenía BASDAI <4 Tras la suspensión de ETN(a las 54 semanas) el tiempo medio hasta la recurrencia fue de 9,2 ± 6,1 semanas 	<p>Conclusiones: Tras obtener remisión con ETN 50 semanal durante 12 semanas la reducción de dosis a ETN 25 semanal es efectiva en el mantenimiento de la remisión. Los autores reconocen que debido al pequeño número de pacientes no se pueden generalizar sus resultados</p>	<p>Comentarios</p> <ul style="list-style-type: none"> No dan datos de porcentaje de pacientes en remisión al final del estudio, aunque el BASDAI medio de los pacientes en tratamiento con ETN 25 mg semanal al final del estudio fue de 2,1 ±1,3. Tampoco dan datos de BASDAI 50, aunque está incluido en las variables de desenlace. No cuadran perdidas (siguen 18 de 23 y se indica que 6 pedidas) 	<p>Nivel de la evidencia: SIGN: 2 +. Oxford: 2b.</p>

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES de los autores del estudio	COMENTARIOS del revisor	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
			DE (12 semanas): Por no respuesta 6 pacientes en fase DR (1 reactivación en 1 mes y volvió a DE y 5 pérdidas de seguimiento en el centro)				
Cita abreviada: Lee 2010	Diseño: Retrospectivo. Un solo centro Objetivos: Valorar si el alargamiento del intervalo de dosis de ETN es efectivo en pacientes con EA. Periodo de realización: 11-2004 a 11-2009	Número de participantes: N=109 Características de participantes: Se incluyeron a pacientes con EA (criterios NY modificados) que habían iniciado ETN en el periodo del estudio. Para iniciar ETN y seguir tratamiento los pacientes debían cumplir los siguientes requisitos: <ul style="list-style-type: none"> Actividad clínica definida por BASDAI > 4, evidencia de sacroileitis (grado ≥ 2 bilateral o ≥ 3 unilateral, y fallo a AINES) 	Los pacientes iniciaron ETN a DE 25 mg 2 veces semana (única disponible en Corea) Intervención grupo control No aplica Intervención grupo experimental: DR: ETN 25 mg cada 5 días y posteriormente cada 7, 9,11 y 13 días según un esquema paso a paso y basándose en los objetivos de tratamiento y la mejoría subjetiva del paciente en cada Periodo de seguimiento: 21 meses Número de	Resultados: <ul style="list-style-type: none"> Al final del periodo de evaluación (21 meses): <ul style="list-style-type: none"> El intervalo de dosis medio era de 12, 1 \pm 7 días BASDAI de 0,6 \pm 0,6 Un 57,8% seguían en tratamiento según requisitos indicados. Respuesta clínica: Teniendo en cuenta los criterios para seguir en TB utilizados: <ul style="list-style-type: none"> A los 3 meses un 95 % (n=104) de los pacientes que habían iniciado ETN (n=109) presentaba respuesta clínica Al final del estudio 21 meses, un 60,6 % (n=63) de los pacientes que había respondido inicialmente (n=104) seguían en tratamiento con ETN con un intervalo de dosis de fue de 12, 1 \pm 7 días y un BASDAI de 0,6 \pm 0,6. La proporción de pacientes que permanece con dosis de ETN 25 cada 2 semana fue: a 3 meses (67,6 % , n=70) a los 9 meses (29,4 % n=25), a los 15 meses (6,7 % n=5 y a los 21 meses (6, % n=4) Recaídas <i>Se dan datos de pacientes que suspenden TB (no indican motivos)</i> <ul style="list-style-type: none"> A los 9 meses de inicio de TB, del total de 	Conclusiones: <ul style="list-style-type: none"> En pacientes con EA en remisión clínica el espaciamento de dosis de ETN es efectivo en el mantenimiento de la respuesta clínica, a 21 meses el 60 % de los pacientes están en remisión 	Comentarios: <ul style="list-style-type: none"> Los autores no dan datos de porcentajes de recidivas, se han obtenido el porcentaje de recidivas y de pacientes que seguían en tratamiento al final del estudio de los datos de las tablas del artículo Teniendo en cuenta que para seguir con terapia biológica se utilizaban unos criterios estrictos el porcentaje de pacientes con EA en los que el alargamiento de dosis era eficaz a los 21 meses de tratamiento era de un 60,65 %. Sin embargo no podemos asegurar 	Nivel de la evidencia: SIGN: 3. Oxford: 4.

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES de los autores del estudio	COMENTARIOS del revisor	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
		<p>o FAME durante al menos tres meses consecutivos.</p> <ul style="list-style-type: none"> En evaluación a 3 meses tras inicio de tratamiento debía haberse producido una disminución del al menos el 50% en BASDAI o un valor absoluto del al menos 2 unidades de BASDAI para continuar con TB Se debía reevaluar cada 6 meses para demostrar el mismo grado de eficacia que el observado a los 3 meses. <p>Desenlaces</p> <ul style="list-style-type: none"> BASDAI 50 o disminución valor absoluto del al menos 2 unidades de BASDAI para continuar con TB. 	<p>pérdidas: No se dan datos de pérdidas. Al final del estudio se han perdido 46 pacientes</p>	<p>pacientes con respuesta clínica a los 3 meses (n=104) un 18 % había suspendido la TB.</p> <ul style="list-style-type: none"> A los 15 meses lo había hecho un 27 % A los 21 meses un 39%. <ul style="list-style-type: none"> Durante el seguimiento ningún paciente cambio a otra TB 		<p>que los pacientes que suspendieron TB lo hicieran por ineficacia ya que los autores no indican que porcentaje de pacientes suspendieron la TB por ineficacia y que porcentaje lo hizo por efectos adversos o pérdida de seguimiento. Asimismo llama la atención que ningún paciente cambiara a otro TB en el grupo de EA.</p> <ul style="list-style-type: none"> Tampoco se dan datos de que ocurría en pacientes con recidiva, si recuperaban respuesta con dosis previa, es de suponer que volvía a dosis previa ya que a partir de los 9 meses ningún paciente cambio a otra TB (pero no lo indican) 	

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES de los autores del estudio	COMENTARIOS del revisor	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
<p>Cita abreviada: Navarro-Compan 2011</p>	<p>Diseño: Prospectivo observacional. Un único centro</p> <p>Objetivos: Evaluar la efectividad de una dosis reducida de ETN en pacientes con EA que alcanzan un buen control de su enfermedad en práctica clínica diaria a un año.</p> <p>Periodo de realización: 09-2003 a 01-2010</p>	<p>Número de participantes: N total 51 N en DR=16 El número total de pacientes fue 51. Se evaluaron para este artículo 16 pacientes que estaban con DR</p> <p>Características de participantes: Se incluyeron todos los pacientes con EA (según criterios de NY modificados) que habían iniciado tratamiento con ETN a DE.</p> <p>La reducción de dosis fue propuesta a los pacientes que alcanzaron baja actividad de la enfermedad, definida como BASDAI <5 y valores normales de PCR (< 5mg/L) (no se indica tiempo que llevaban en baja actividad antes de</p>	<p>Intervención: grupo control No aplica.</p> <p>Intervención grupo experimental La selección del patrón de reducción de dosis se realizó según criterio de un solo médico tratante y las preferencias del paciente de una forma compartida. Se utilizaron distintos patrones de reducción de dosis (ver resultados).</p> <p>La reducción de dosis se propuso a pacientes con baja actividad, definida como BASDAI <4 y valores normales de PCR (< 5mg/L).</p> <p>Periodo de seguimiento: Se dan datos de seguimiento a 6 meses. En resultados se da el tiempo medio tras disminución de dosis fue de 26,1 ± 21</p>	<p>Resultados:</p> <ul style="list-style-type: none"> El tiempo medio con ETN antes de reducción de dosis fue de 17 ± 12 meses. Los patrones de DR utilizados fueron: <ul style="list-style-type: none"> 25 mg/semana (4 pacientes, 25%) 25 mg cada 10 días (1 paciente, 6,3 %) 25 mg cada 2 semanas (2 pacientes 12,5 %) 50mg cada 8 días (3 pacientes, 18,7 %) 50 mg cada 10 días (6 pacientes, 37,5%). Estos patrones no cambiaron a lo largo del tiempo. EL seguimiento medio fue de 26 ± 21 meses y todos los pacientes en este punto permanecieron con DR y no precisaron aumento de dosis. Datos basal vs final seguimiento (n=16) (a 6 meses): <ul style="list-style-type: none"> BASDAI mediana (rango) <ul style="list-style-type: none"> 1,6 (0,9-2,4) vs1,4(0,3-3,2) BASFI mediana (rango) <ul style="list-style-type: none"> 2,2(0,8-3,9) vs2,5 (0,8-3,2) VGP mediana (rango) <ul style="list-style-type: none"> 15 (10-20) vs10(2,5-20) PCR (mg/l) mediana (rango) <ul style="list-style-type: none"> 1 (0,1-2,8) vs1,3 (0,3-4,1) Pacientes en remisión :BASDAI<2 + PCR < 5 mg/L según tiempo de seguimiento: <ul style="list-style-type: none"> 12 meses (n=12) (75%) 24 meses (n=7) (43,7 %) >24 meses (n=5) (31,5 %) 	<p>Conclusiones: los datos sugieren que los pacientes en remisión clínica pueden utilizar dosis bajas de ETN sin observarse aumento de actividad.</p>	<p>Comentarios:</p> <ul style="list-style-type: none"> Los pacientes en que se inició DR había menor frecuencia de afectación periférica, mayor nº de episodios uveítis, menor nº FAME previo, menor frecuencia sacroileitis grado IV, (sesgo selección al iniciar DR). No indican tiempo en baja actividad antes de inicio DR. No datos de causa de pérdida de seguimiento a lo largo del tiempo (recaída?, efectos adversos?) y/o si es que el seguimiento era distinto entre los pacientes (parece que si 	<p>Nivel de la evidencia: SIGN: 3. Oxford: 4.</p>

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES de los autores del estudio	COMENTARIOS del revisor	CALIDAD DE LA EVIDENCIA																											
		inicio DR) <u>Desenlaces</u> <ul style="list-style-type: none"> • BASDAI • BASFI. • VGP (EAV 1-10) • VGP del dolor (EAV 0-10) • VGS y PCR (mg/L). 	meses. <u>Número de pérdidas:</u> No indicadas.			por seguimiento medio 26,1±21 meses. <ul style="list-style-type: none"> • Son pocos pacientes, solo dan datos de todas variables a los 6 meses, aunque se indica el porcentaje de pacientes en remisión a los 6,12, 24 meses. 																												
Cita abreviada: Yates 2015	Diseño: Ensayo controlado pragmático de no inferioridad, piloto abierto, paralelo y randomizado. ANWERS trial Objetivo: Investigar si la reducción a ETN 25 mg semana mantiene la respuesta clínica en pacientes con EA que han respondido a dosis estándar de ETN 50 semanal:	Número de participantes: N total= 59 N elegible n= 47 Características de participantes: Criterios de inclusión: a) Edad entre 18-60 años. b) Diagnóstico de EA según criterios modificados de NY. C)Enfermedad activa definida por BASDAI ≥ 4. d) No repuesta previa a 2 AINE utilizados de forma secuencial.	Intervenciones: Todos los participantes iniciaron tratamiento con ETN 50 mg semanal durante 6 meses. Los pacientes respondedores definidos con reducción de BASDAI (en un 50% o disminución de BASDAI ≥ 2 y reducción en dolor axial de BASDAI ≥ 2 y reducción ≥ 2 en dolor axial de BASDAI) después de los 6 meses fueron randomizados (1:1) Intervención: grupo control Grupo DE: ETN 50	Resultados: Objetivo 1º. Seguimiento a 12 meses <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>DE (n=23)</th> <th>DR(n=24)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Red BASDAI ≥ 50</td> <td>8/23 (34,8%)</td> <td>6/24 (66,7%)**</td> </tr> <tr> <td>Red BASDAI ≥ 2U</td> <td>12/23 (52,2%)</td> <td>11/24 (91,7%)*</td> </tr> <tr> <td>Rp clínica completa</td> <td>12/23(52,2%)</td> <td>20/24 (83,3%)</td> </tr> </tbody> </table> ** p < 0.05. *** p < 0.01 Objetivos 2º. Seguimiento a 12 meses <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>DE (n=23)</th> <th>DR(n=24)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ASAS 20</td> <td>4/22 (63,6 %)</td> <td>20/22 (90 %)</td> </tr> <tr> <td>ASAS40</td> <td>10/22 (45,5 %)</td> <td>18/22 (81,8 %)*</td> </tr> <tr> <td>ASAS5/6</td> <td>9/16 (56.2%)</td> <td>16/17 (94,1 %)*</td> </tr> <tr> <td>ASAS RP</td> <td>1/23(4,3%)</td> <td>7/24 (29,2%)</td> </tr> </tbody> </table> * p < 0.05.		DE (n=23)	DR(n=24)	Red BASDAI ≥ 50	8/23 (34,8%)	6/24 (66,7%)**	Red BASDAI ≥ 2U	12/23 (52,2%)	11/24 (91,7%)*	Rp clínica completa	12/23(52,2%)	20/24 (83,3%)		DE (n=23)	DR(n=24)	ASAS 20	4/22 (63,6 %)	20/22 (90 %)	ASAS40	10/22 (45,5 %)	18/22 (81,8 %)*	ASAS5/6	9/16 (56.2%)	16/17 (94,1 %)*	ASAS RP	1/23(4,3%)	7/24 (29,2%)	Conclusiones: En pacientes tratados con dosis estándar de ETN durante 6 meses y en remisión, la reducción de dosis de ETN es menos efectiva que el mantenimiento de la DE. Sin embargo un porcentaje alto de pacientes con DR (52 %) mantienen la respuesta al tratamiento de la respuesta en la 2 fase del estudio, tras 6 meses de seguimiento	Comentarios: <ul style="list-style-type: none"> • No indican datos basales como porcentaje de pacientes B27 positivo, duración media de la enfermedad, ni otros factores que podrían influir en la respuesta clínica como uso concomitante de FAME, AINE, Cs. • En el momento de randomización existían diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de pacientes que 	Nivel de la evidencia: SIGN Checklist <u>1.Validez interna</u> 1.1. Si 1.2. Si 1.3. si 1.4. No 1.5. No 1.6. no 1.7. Si 1.8. 0 % ambos grupos. 1.9. Si 1.10. No disponible 2.Valoración global 2.1. Baja calidad 2.2.
	DE (n=23)	DR(n=24)																																
Red BASDAI ≥ 50	8/23 (34,8%)	6/24 (66,7%)**																																
Red BASDAI ≥ 2U	12/23 (52,2%)	11/24 (91,7%)*																																
Rp clínica completa	12/23(52,2%)	20/24 (83,3%)																																
	DE (n=23)	DR(n=24)																																
ASAS 20	4/22 (63,6 %)	20/22 (90 %)																																
ASAS40	10/22 (45,5 %)	18/22 (81,8 %)*																																
ASAS5/6	9/16 (56.2%)	16/17 (94,1 %)*																																
ASAS RP	1/23(4,3%)	7/24 (29,2%)																																

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES de los autores del estudio	COMENTARIOS del revisor	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
	<p>Periodo de realización: 11-2010 a 09-2011</p>	<p>e) Naive a biológicos. f) Elegibles para inicio de ETN de acuerdo con guías de UK (BASDAI > 4 y valoración del dolor axial > 4 en al menos 2 ocasiones en las últimas 12 semanas sin cambios en el tratamiento, así como fallo a tratamiento convencional durante al menos 4 semanas con al menos 2 AINE de forma secuencial a dosis recomendada o máxima tolerada .</p> <p>Desenlaces</p> <ul style="list-style-type: none"> • Objetivo 1º: mantenimiento de la respuesta clínica después de randomización a los 6 meses en pacientes que han respondido a ETN 50 sem y cambian a ETN 25 sem . • Objetivo 2º: 	<p>semanal (n=24). Intervención grupo experimental DR: ETN 25 semanal (n=23)</p> <p>Periodo de seguimiento: 12 meses desde inicio (6 meses postrandomización)</p> <p>Número de pérdidas: En fase randomización Grupo DR n= 0 Grupo DE n= 0</p>			<p>alcanzaron una respuesta BADAÍ 50: %2,2 & engrupo DR vs 83,8% en grupo DE, el porcentaje de respuesta ASAS40, 85,7 % Grupo DE vs 54,5 grupo DR, valores de BASFI y función física de EASi-QoL por lo que los datos finales podrían estar sesgados.</p> <ul style="list-style-type: none"> • El tamaño de la muestra puede ser insuficiente para demostrar no inferioridad. • Sin embargo al ser un estudio abierto se asemeja a práctica clínica habitual 	<p>2.3. 2.4. Comentarios Revisor</p>

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES de los autores del estudio	COMENTARIOS del revisor	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
		<p>ASAS20, ASAS40, ASAS5/6, BASMI, ASQoL, ASDAS EQ-5D, VGP de actividad de enfermedad, valoración paciente dolor nocturno, VGM actividad enfermedad, niveles PCRy proporción de pacientes que suspendieron tratamiento (pérdida de eficacia, toxicidad, ambas u otras razones)</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Definición mantenimiento respuesta clínica:</u> reducción BASDAI (50% o disminución de BASDAI \geq 2) y reducción dolor axial de BASDAI \geq 2 • <u>Definición perdida respuesta clínica:</u> incremento 					

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES de los autores del estudio	COMENTARIOS del revisor	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
		BASDAI \geq 2 (o 50% aumento respecto al basal + aumento de BASDAI en las dos últimas visitas + aumento en \geq 2 en el valor de la VGP de dolor axial + que médico y paciente consideraran reinstaurar tratamiento a dosis de ETN 50mg semana.					
ESTUDIOS INFLIXIMAB							
Cita abreviada: Morck 2015	Diseño: Prospectivo observacional. Un único centro. Objetivos: Evaluar la eficacia del tratamiento con IFX en EA y determinar si una reducción de dosis y un alargamiento del intervalo de tratamiento es eficaz para mantener la	Número de participantes: N total= 23 N con DR= 18 Características de participantes: Pacientes con EA.. Ninguno de los pacientes había recibido previamente TB. Criterios de inclusión: a) Edad entre 18-60 años b) Diagnóstico de	Protocolo de tratamiento: <ul style="list-style-type: none"> Los pacientes incluidos fueron tratados con INF iv 5m/kg en semanas 0,2, 6, posteriormente cada 6 semanas hasta un total de 56 semanas. Se trató a todos de forma concomitante con MTX (no se permitió el uso de otros FAME). El tratamiento con 	Resultados: <ul style="list-style-type: none"> En primera fase se incluyó un total de 23 pacientes. Se produjo fallo en el cribado en 3 y un paciente abandono el estudio tras la inclusión. Finalmente se incluyó a 19 pacientes. El 100% completo las 16 semanas y un 95 % (n=18) alcanzó las 18 semanas, el otro paciente suspendió el tratamiento por falta de eficacia. De los 18 pacientes que seguían tratamiento en semana 56 y que iniciaron Reducción/alargamiento intervalo de dosis <ul style="list-style-type: none"> un 79 % (n=15) completo el estudio a 2 	Conclusiones: En pacientes con EA establecida el tratamiento con INF es eficaz y la reducción /alargamiento de intervalo de dosis de INF mantiene la eficacia sin recidiva de la enfermedad.	Comentarios <ul style="list-style-type: none"> Los autores reconocen la limitación del estudio debido al pequeño número de pacientes Es el único estudio en el que se estudió de forma individual la reducción/alargamiento de dosis de IFX en pacientes con EA. Hubiese sido interesante que presentaran datos 	Nivel de la evidencia: SIGN: 2 +. Oxford: 2b.

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES de los autores del estudio	COMENTARIOS del revisor	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
	<p>eficacia del tratamiento.</p> <p><u>Periodo de realización:</u> 06-203 a 11-2006</p>	<p>EA según criterios modificados de NY.</p> <p>c) Enfermedad activa definida por BASDAI \geq 4.</p> <p>d) Tratamiento con AINES actual o previo a dosis eficaces.</p> <p><u>Criterios de exclusión:</u></p> <p>a) Signos o síntomas de enfermedad hepática, hematológica pulmonar, cardíaca, neurológico o cerebral severa, progresiva o no controlada.</p> <p>b) Infección severa actual o pasada (incluyendo HIV y tuberculosis).</p> <p>c) Embarazo o lactancia.</p> <p>d) Historia de malignidad actual en los últimos 5 años.</p> <p>e) Insuficiencia cardíaca congestiva.</p> <p>f) Contraindicación para realización de</p>	<p>AINE o MTX (dosis media 7,5 mg semana) permaneció estable, permitiéndose la reducción de dosis durante el estudio.</p> <ul style="list-style-type: none"> Tras completar el primer año se redujo la dosis de INF a 3 mg/kg de peso y se alargó el intervalo de infusión a cada 8 semanas. <p><u>Intervención:</u> <u>grupo control</u></p> <p>No aplica</p> <p><u>Intervención grupo experimental</u></p> <p>DR: INX 3mg/kg peso cada 8 semanas</p> <p><u>Periodo de seguimiento:</u> 12 meses</p> <p><u>Número de pérdidas:</u> En 1 Fase DE ; n= 1 (suspensión por falta eficacia)</p>	<p>años.</p> <ul style="list-style-type: none"> 2 pacientes suspendieron tratamiento por falta de eficacia, y 1 se perdió por cambio de domicilio. BASDAI medio final de estudio (n=15) 3,2 (0,4-4,1) mediana, IQR vs 2,1 (0,6-3.6) antes de inicio DR. Ambos puntos con mejoría estadísticamente significativa vs basal antes inicio IFX. Durante el 2º año de tratamiento (DR) no se observaron cambios significativos en signos/síntomas clínicos, y los pacientes no precisaron más AINES o analgésicos 		<p>de RMN a 2 años, dan datos a 1 año(antes de inicio DR) , no a 2 años (tras un año con DR)</p>	

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES de los autores del estudio	COMENTARIOS del revisor	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
		<p>RMN.</p> <p>Desenlaces</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Variables de desenlace 1ª:</u> Solo aplicables a fase inicial (no aplicables a presente RV): - Cambios en RMN sacroilíacas (SPARC). - Proporción de respondedores en semana 16 definida como una mejoría \geq 50% y/o una mejoría mayor a 2cm desde la basal del BASDAI. - Mejoría desde la basal en semana 16 y % de BASDAI, BASFI, BASMI, VGP. - Inflamación en RMN - SF-36. • <u>Variables de desenlace 2ª:</u> - Evaluar efecto del tratamiento	<p>En fase 2 DR: n= 3 (2 por falta eficacia y 1 cambio domicilio)</p>				

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES de los autores del estudio	COMENTARIOS del revisor	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
		<p>tras reducción/ alargamiento de intervalo infusión durante el segundo año de tratamiento utilizando:</p> <ul style="list-style-type: none"> - BASDAI - Parámetros de inflamación. <p>○ <u>Definición de respuesta:</u> disminución BASDAI \geq 50% o disminución en valores absolutos de 2cm.</p>					

4. Anexos

Anexo 1: ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Pubmed

("Spondylitis, Ankylosing"[Mesh] OR "Spondylitis Ankylosing"[Title/Abstract] OR "axial SpA"[Title/Abstract] OR "Ankylosing Spondylitis"[Title/Abstract] OR "axial spondyloarthritis"[Title/Abstract] OR "non radiographic axial spondyloarthritis"[Title/Abstract] OR "nr-axSpA"[Title/Abstract] OR ("axial" AND "spondyl*") OR ("Spond*" AND (ankylo* OR rheumat*)))

AND

("Biological Therapy"[Mesh] OR biologic*[All Fields] OR "Biological agents"[Title/Abstract] OR "biological drugs"[Title/Abstract] OR "Tumor Necrosis Factors"[Mesh] OR infliximab[All Fields] OR remicade[All Fields] OR etanercept[All Fields] OR enbrel[All Fields] OR adalimumab[All Fields] OR trudexa[All Fields] OR humira[All Fields] OR golimumab[All Fields] OR Simponi[All Fields] OR certolizumab[All Fields] OR cimzia[All Fields] OR biosimilar*[All Fields] OR "biological disease* modifying antirheumatic drug*" [All Fields] OR "bDMARDs"[All Fields] OR "boDMARDs"[All Fields] OR "bsDMARDs"[All Fields])

AND ("Recurrence"[Mesh] OR "Recurrence"[Title/Abstract] OR "Remission Induction"[Mesh] OR "remission"[Title/Abstract] OR (reduc*[Title/Abstract] AND dos*[Title/Abstract]) OR "Drug free remission"[Title/Abstract] OR "relapse"[Title/Abstract] OR optimiz*[Title/Abstract] OR titration[Title/Abstract] OR "Step down therapy"[Title/Abstract] OR "treatment Adjustment"[Title/Abstract] OR "reduced dose"[Title/Abstract])

OR "low disease activity"[Title/Abstract] OR "low activity"[Title/Abstract] OR "dose reduction"[Title/Abstract] OR "dose adjustment"[Title/Abstract]

OR BASDAI[Title/Abstract] OR "Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index"[Title/Abstract] OR BASMI[Title/Abstract] OR "Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index"[Title/Abstract] OR BASFI[Title/Abstract] OR "Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index"[Title/Abstract] OR ASDAS[Title/Abstract] OR "Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score"[Title/Abstract] OR ASAS*[Title/Abstract] OR "ASAS partial remission"[Title/Abstract]

OR "clinical remission"[Title/Abstract] OR "complete remission"[Title/Abstract] OR "minimal disease activity"[Title/Abstract] OR "mda"[Title/Abstract] OR "maintenance dose"[Title/Abstract] OR "maintenance dosage"[Title/Abstract])

NOT ("Clinical Conference"[Publication Type] OR "Congresses"[Publication Type] OR "Consensus Development Conference"[Publication Type] OR "Editorial"[Publication Type] OR "Published Erratum"[Publication Type] OR "Letter"[Publication Type] OR "Comment"[Publication Type])

NOT ("Animals"[Mesh] NOT ("Animals"[Mesh] AND "Humans"[Mesh]))

Filters: Publication date from 2013/01/01 to 2015/12/31; English; French; Spanish

Embase

'ankylosing spondylitis'/de OR 'spondylitis ankylosing':ab,ti OR 'axial spa':ab,ti OR 'ankylosing spondylitis':ab,ti OR 'axial spondyloarthritis':ab,ti OR 'non radiographic axial spondyloarthritis':ab,ti OR 'nr axspa':ab,ti OR (axial:ab,ti AND spondyl*:ab,ti) OR (spond*:ab,ti AND (ankylo*:ab,ti OR rheumat*:ab,ti))

AND ('biosimilar agent'/de OR 'biologic agent':ab,ti OR 'biological drugs':ab,ti OR biologic*:ab,ti OR biosimilar*:ab,ti OR 'biological disease modifying antirheumatic drugs':ab,ti OR 'biological therapy'/de OR 'tumor necrosis factor'/exp OR 'tumor necrosis factor':ab,ti OR 'anti tnf':ab,ti OR 'bdmards':ab,ti OR 'bodmards':ab,ti OR 'bsdmdards':ab,ti OR 'infliximab'/exp OR infliximab:ab,ti OR 'remicade'/exp OR remicade:ab,ti OR 'etanercept'/exp OR etanercept:ab,ti OR 'enbrel'/exp OR enbrel:ab,ti OR 'adalimumab'/exp OR adalimumab:ab,ti OR trudexa*:ab,ti OR 'humira'/exp OR humira:ab,ti OR 'golimumab'/exp OR golimumab:ab,ti OR 'simponi'/exp OR simponi:ab,ti OR certolizumab:ab,ti OR 'cimzia'/exp OR cimzia:ab,ti)

AND ('recurrent disease'/de OR recurrence:ab,ti OR 'remission'/de OR remission:ab,ti OR 'relapse'/de OR relapse:ab,ti OR recrudescence:ab,ti OR 'low disease activity':ab,ti OR 'low activity':ab,ti OR 'dose adjustment':ab,ti OR 'maintenance dose':ab,ti OR 'maintenance dosage':ab,ti OR 'reduce dosage':ab,ti OR 'reduce dose':ab,ti OR 'dose reduction':ab,ti OR 'reduced dose':ab,ti OR 'reduced doses':ab,ti OR BASDAI:ab,ti OR 'Bath ankylosing spondylitis disease activity index'/de OR BASMI:ab,ti OR "Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index":ab,ti OR BASFI:ab,ti OR 'Bath ankylosing spondylitis functional index'/de OR ASDAS:ab,ti OR 'Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score'/de OR ASAS*:ab,ti OR "ASAS partial remission":ab,ti OR 'clinical remission':ab,ti OR 'complete remission':ab,ti OR 'minimal disease activity':ab,ti OR 'mda':ab,ti OR optimiz*:ab,ti OR 'treatment adjustment':ab,ti) AND ([embase]/lim NOT [medline]/lim AND [english]/lim OR [french]/lim OR [spanish]/lim) AND [2013-2015]/py NOT ('animals'/exp NOT ('animals'/exp AND 'humans'/exp)) NOT ([conference abstract]/lim OR [conference paper]/lim OR [conference review]/lim OR [erratum]/lim OR [letter]/lim OR [note]/lim OR [short survey]/lim)

Cochrane

ID	Search Hits
#1	"Spondylitis Ankylosing" or "Ankylosing Spondylitis":ti,ab,kw (Word variations have been searched) 866
#2	("axial SpA" or "axial spondyloarthritis" or "non radiographic axial spondyloarthritis" or "nr axSpA"):ti,ab 102
#3	MeSH descriptor: [Spondylitis, Ankylosing] explode all trees 450
#4	("axial" near/3 "spondyl*"):ab,ti 102
#5	("axial" near/3 "Spond*" near/3 (ankylo* or rheumat*)):ab,ti 24
#6	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 892

- #7 ("Tumor Necrosis Factor alpha" or "anti tumor necrosis factor agent" or "anti TNF" or "Biological Therapy" or biologic* or biosimilar* or "biological disease* modifying antirheumatic drug*"):ab,ti
10101
- #8 ("bDMARDs" or "boDMARDs" or "bsDMARDs"):ab,ti 3
- #9 (infliximab or remicade or etanercept or enbrel or adalimumab or trudexa or humira or golimumab or Simponi or certolizumab or cimzia):ti,ab 2377
- #10 #7 or #8 or #9 11796
- #11 #6 and #10 369
- #12 MeSH descriptor: [Recurrence] explode all trees 12343
- #13 MeSH descriptor: [Remission Induction] this term only 2914
- #14 (("remission" or "reduc*") near/3 ("dos*" or drug*)) 14950
- #15 ("reduce dosage" or "Drug free remission" or "relapse" or "optimiz*" or "Step down therapy" or "treatment Adjustment" or "reduced dose"):ti,ab 17486
- #16 ("low disease activity" or "low activity" or "dose reduction" or "dose adjustment"):ti,ab 2016
- #17 ("clinical remission" or "complete remission" or "minimal disease activity" or "maintenance dos*"):ti,ab 4723
- #18 (BASDAI or "Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index" or BASMI or "Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index" or BASFI or "Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index" or ASDAS or "Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score" or ASAS* or "ASAS partial remission"):ab,ti 337
- #19 #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 46250
- #20 #11 and #19 Publication Year from 2013 to 2015 102

Anexo 2. RESUMES DE ARTICULOS EXCLUIDOS DE INTERES

Baraliakos

Revisión Narrativa. No aporta nada tras su lectura

Berthelot 2007 ETN

- **Objetivo del estudio:** Valorar eficacia clínica de ETN 25 semanal y ETN 25 2 veces semana en pacientes con AR y SpA.
- **Diseño del estudio:** Estudio Prospectivo.
- **Periodo de realización:** Junio 2015 y seguimiento 6 meses.
- **Población:** Pacientes con AR y EA que estaban en tratamiento con ETN durante al menos 6 meses. Se recogieron datos de 112 pacientes (edad media 47±11 años), AR (n=54), EA (n=37) y 21 con APs o espondiloartropatia periférica. No dan características basales por patología.
- **Intervenciones:** Del total de pacientes en tratamiento con ETN un 39 % (44/112) habían sido tratados con ETN 25 mg semanales, el resto (n=68) 61 % estaban en tratamiento con ETN 25 2 veces semana. El motivo de la disminución de dosis fue por miedo a efectos adversos o por enlentecimiento de la progresión de los daños estructurales. La mayoría de los pacientes estaban en tratamiento con FAME, principalmente MTX (no dan número de pacientes, dosis ni patologías en tratamiento), sin existir diferencias entre el grupo con ETN 25 semanal y el grupo ETN 25 2 veces semana.
- **Variables de desenlace:** DAS28 y BASDAI.
- **Resultados:** Solo dan datos al inicio de la evaluación y a los 6 meses. Los datos recogidos son DAS28 y BASDAI. Los datos son globales y no indican si son de los pacientes con AR, EA, APs o SpA. De los 44 pacientes que estaban con ETN 25 semanal 4 suspendieron el tratamiento por toxicidad o ineficacia (no indican en que patología se suspende). Dan datos de 40 pacientes restantes.

	Nº	DAS28 basal	DAS28 6 meses	Nº	BASDAI basal	BASDAI 6 meses
ETN 25 mg/sem	20	(5,2±0,8)	3,5 ±0,8	20	60 ±13	25 ±18
ETN 50 mg/sem	31	5,5±1	4,1±1	21	58±15	37±23

- **Conclusión autores:** La disminución de dosis de ETN puede ser eficaz en algunos pacientes con AR y SpA.
- **Comentario:** No se pueden sacar muchas conclusiones por que no dan datos específicos por patología ni características clínicas, demográficas ni de actividad de los pacientes.

Borras-Blasco 2

Abstract congreso EULAR 2015

Gaffney 2014

Abstract congreso BSR. El artículo está publicado posteriormente y está incluido en esta RS, **Yates 2015**

Gonzalez-Alvaro 2014.

Consenso optimizacionTB SER-SEFH

Inciarte-Mundo2014 ETN, ADA INF

- **Objetivo del estudio:** Analizar cuántos pacientes estaban recibiendo una dosis reducida de fármaco biológico en el momento del análisis, en una cohorte de pacientes con artritis crónica, en condiciones de

práctica clínica en un hospital de tercer nivel, estudiar sus características y compararlo con el grupo de pacientes que seguía con una dosis estándar.

- **Diseño del estudio:** Estudio descriptivo transversal retrospectivo. Un solo Centro
- **Periodo de realización:** Junio 2011 a noviembre 2011.
- **Población:**
 - o Todos los pacientes vistos en consultas externas de Reumatología que habían recibido al menos 1 dosis de fármaco biológico en el año 2011. Se incluyó un total de 169 pacientes (se excluyeron 2 por que no recibían tratamiento y 14 por que la duración del tratamiento era menor de 6 meses), por lo que finalmente el número total de pacientes fue de 153: 82 AR (53,5%) EA 29 (18,5 %) APS 20 (13,5%) y otros 22 (14,5 %). Del total de pacientes 83 estaban con dosis estándar y 70 con dosis reducida.
 - o **Características globales de los pacientes con dosis reducida (n= 70):** Dan datos globales, no diferencian entre enfermedades: edad $49,8 \pm 15,3$ años, 55,7 % mujeres, tiempo medio de evolución de enfermedad $14,7 \pm 7,3$ años, uso de ≥ 2 biológicos previos 5,7 %, TB previa 20 % (anti TNF 20 %, TB no anti TNF 0 %), tiempo desde inicio de TB $54,9 \pm 29,5$ meses, TB actual: 88,6 % anti TNF, 11,4 % TB no anti TNF. La única diferencia estadísticamente significativa respecto al grupo de pacientes con dosis estándar era: uso de ≥ 2 biológicos previos 5,7 % en el grupo de dosis reducida vs 13,2 % en el grupo con dosis estándar.
- **Intervenciones:**
 - o **Intervención:** dosis reducida (DR): pauta de tratamiento inferior a la recomendada en la ficha técnica de cada producto, por dosis menores o aumento de los intervalos entre dosis.
 - o **Control:** dosis estándar (DE).
 - o La pauta de dosis reducida se estableció de forma empírica, sobre la base de un control adecuado y mantenido de la actividad de la enfermedad (en la mayoría de los casos remisión según los índices de actividad habituales) y durante un tiempo ≥ 12 meses. No se siguió protocolo ni estrategia establecida. No incluidos pacientes en los que se retiró el fármaco por efectos adversos.
- **Variables de desenlace:**
 - o En cada uno de los pacientes incluido se realizó una visita con recogida de datos en el momento del análisis y se revisaron de forma retrospectiva los datos de la historia clínica.
 - o Se analizaron los siguientes variables: *datos demográficos* (edad, genero), *diagnóstico* y años de evolución de la enfermedad, *tratamientos previos recibidos* (FAMEs y FAMEb previos), *TB actual* (tipo, dosis y duración de TB) y tratamiento concomitante actual (FAMEs y/o glucocorticoides). En los pacientes diagnosticados de AR también se recogieron VSG y PCR en la inclusión y se calculó en el momento del análisis el DS28.
 - o En los pacientes que recibían dosis reducida de TB en el momento del análisis se estudió: el *motivo* de reducción de la dosis, el *tiempo* en dosis reducida y la *decisión clínica* en el momento del análisis (mantenimiento o no de la TB a dosis reducida). En los pacientes que no recibían dosis reducida en el momento de inclusión se analizó si se había intentado previamente dicha reducción.
 - o Se analizó si existían diferencias entre variables incluidas entre ambos grupos (dosis reducida vs dosis normal)
- **Resultados:**
 - o En el momento del análisis 70 pacientes (47,5%) recibían una dosis reducida de TB, bien por disminución de dosis o bien por incremento de intervalo de administración.

- El 25,5% de los pacientes habían recibido previamente TB previa (30,1 % en el grupo de dosis estándar vs 20 % en el grupo de dosis reducida).
- Al analizar los pacientes con dosis reducida según tipo de fármaco biológico utilizado:
 - El 56,7 % de los que recibían ADA estaban con dosis reducida.
 - El 54,9 % de los que recibían ETN estaban con dosis reducida.
 - El 40 % de los que recibían tocilizumab estaban con dosis reducida.
 - El 14,3 % de los que recibían INF estaban con dosis reducida.
- Las dosis reducidas más empleadas fueron:
 - ETN 50 cada 10 días (48,7 % de los pacientes con ETN en dosis reducida)
 - ADA 40 mg cada 21 días (48,7 % de los pacientes con ETN en dosis reducida)
 - INF 5mg/kg peso/ 9 semanas (50 % de los pacientes con ETN en dosis reducida)
 - Tocilizumab 6 mg/kg/4 semanas (87,5 % de los pacientes con tocilizumab en dosis reducida)
- Porcentaje de pacientes con dosis reducida respecto a enfermedad de base: 50 % del grupo miscelánea, 50% de APS, 48,2 % de EA y 42,6 % de AR. En 24 pacientes (28,9 %) de los 83 que recibían dosis estándar e había intentado previamente reducir la dosis de la TB sin éxito, precisando volver a la dosis normal
- No existían diferencias significativas en el grupo de pacientes no diagnosticados de AR entre el grupo dosis estándar vs grupo dosis reducida, en ninguna de las variables estudiadas entre aunque existía una tendencia el uso de AINES y corticoides fue significativamente menor, tal y como se observa en la siguiente tabla.

Características de los 71 pacientes con el diagnóstico distinto de artritis reumatoide en terapia biológica, según recibían dosis reducida o estándar

	Total pacientes no AR, n = 71	Pacientes con dosis estándar de biológicos, n = 36	Pacientes con dosis reducida de biológicos, n = 35	p
Edad (años)	45,3 ± 12,8	45,1 ± 12,6	43,1 ± 14,6	NS
Sexo (femenino), n (%)	45 (63,3)	21 (58,3)	24 (68,6)	NS
Tiempo de evolución de enfermedad (años)	15,0 ± 8,0	15,0 ± 8,1	14,4 ± 6,9	NS
FAME concomitante, n (%)	18 (25,3)	10 (27,7)	8 (22,8)	NS
Metotrexato	12 (16,9)	5 (13,9)	7 (20,0)	
Leflunomida	4 (5,6)	4 (11,1)	-	
Sulfasalacina	2 (2,8)	1 (2,8)	1 (2,9)	
Corticoides concomitantes, n (%)	11 (15,4)	8 (22,2)	3 (8,6)	< 0,0001
AINE concomitantes, n (%)	36 (50,7)	25 (69,4)	11 (31,4)	0,001
Duración terapia biológica actual, (m)	63,2 ± 30,9	66 ± 36,9	59 ± 29,0	NS
Fármaco biológico actual, n (%)				
Anti-TNF, n (%)	67 (94,3)	33 (91,6)	34 (97,1)	NS
No anti-TNF, n (%)	4 (5,6)	3 (8,3)	1 (2,9)	

- En los pacientes con AR se observaron diferencias significativas entre los pacientes con dosis reducida vs los de dosis estándar, teniendo los pacientes con dosis reducida de TB menor utilización de tratamiento concomitante con FAMEs y glucocorticoides. Asimismo al analizar retrospectivamente los valores de actividad de la enfermedad en el momento de la decisión de la dosis reducida, la media dl DAS28 fue $2,31 \pm 0,52$ y en el momento de la recogida de datos fue de $2,32 \pm 0,72$ (sin diferencias significativas). En los pacientes con AR el motivo de la reducción de dosis fue la remisión de la enfermedad $DAS\ 28 \leq 2,6$ en 32 pacientes (91,4 %) y baja actividad $DAS28 \leq 3,2$ y $> 2,6$) en 3 (8,6%). El tiempo medio de la reducción de dosis en estos pacientes fue de $13,6 \pm 11,9$ meses. En la siguiente tabla se muestran los datos completos de los pacientes con AR:

Características de los pacientes con artritis reumatoide en terapia biológica, según recibían dosis reducida o estándar

	Total pacientes, n = 82	Pacientes con dosis estándar de biológicos, n = 47	Pacientes con dosis reducida de biológicos, n = 35	p
Edad (años)	57,1 ± 12,0	57,5 ± 11,4	56,5 ± 12,9	NS
Sexo (femenino), n (%)	70 (85,3)	43 (91,4)	28 (80)	NS
Tiempo de evolución de enfermedad (años)	15,0 ± 8,0	15,0 ± 8,1	15,0 ± 7,9	NS
Presencia de erosiones, n (%)	66 (80,4)	40 (85,1)	26 (74,3)	NS
Factor reumatoide y/o anti-CCP, n (%)	72 (87,8)	41 (87,2)	31 (88,6)	NS
FAME previo (n)	2,7 ± 1,0	2,8 ± 1,0	2,6 ± 0,9	NS
FAME concomitante, n (%)	55 (67)	35 (74,4)	20 (57,1)	<0,0001
Metotrexato	46 (56)	29 (61,7)	17 (48,6)	
Leflunomida	8 (9,7)	5 (10,6)	3 (8,6)	
Sulfasalacina	1 (1,2)	1 (2,1)	-	
Corticoides concomitantes, n (%)	38 (46,3)	30 (63,8)	8 (22,9)	<0,0001
Duración terapia biológica actual (m)	48,2 ± 33,9	46,9 ± 37,0	50,1 ± 29,6	NS
Fármaco biológico actual, n (%)				
Anti-TNF, n (%)	57 (69,5)	29 (61,7)	28 (80)	NS
No anti-TNF, n (%)	25 (30,5)	18 (38,3)	7 (20)	
VSG (mm/h)	17,3 ± 14,8	22,7 ± 17,1	10,1 ± 5,8	<0,0001
PCR (mg/dl)	0,6 ± 1,0	0,9 ± 1,2	0,17 ± 0,27	<0,0001
Índice DAS28	2,8 ± 1,0	3,2 ± 1,0	2,28 ± 0,66	<0,0001
Remisión (DAS28 ≤ 2,6), n (%)	45 (47,3)	16 (34)	29 (82,9)	<0,0001
Baja actividad o remisión (DAS28 ≤ 3,2), n (%)	59 (72)	28 (59,6)	31 (88,6)	0,001

- **Conclusión autores:** En condiciones de práctica clínica habitual, el 45,7% de los pacientes con artritis crónica reciben terapia biológica a dosis reducidas, tras haber alcanzado la remisión o baja actividad a dosis estándares, manteniendo la mayoría de ellos un buen control de la enfermedad. Un 42 % de los pacientes con AR incluidos en el estudio utilizan dosis reducida de TB manteniendo la remisión DAS28 un 82,9 % de los pacientes y un 88,6 % de los pacientes baja actividad.
- **Comentario:** No se dan datos separados de pacientes con EA ni se indica el porcentaje de pacientes con EA que se encuentran en remisión o baja actividad. Los propios autores reconocen varias limitaciones del estudio, a) es un estudio observacional en el que no se sigue ningún protocolo preestablecido en la reducción de dosis, b) la pauta de reducción de dosis fue empírica y se realizó de forma progresiva teniendo en cuenta la actividad de la enfermedad, y en caso de recidiva se volvía a dosis estándar (esto, más que una limitación es un reflejo de la práctica clínica habitual), pero no se estudiaron los factores predictores de recidiva, c) al ser un estudio transversal se desconoce si esta reducción puede o no mantenerse en el tiempo o producir una pérdida de beneficio clínico a medio largo plazo, y finalmente d) no se evaluó la incidencia de efectos adversos.

Kadar 2014

No habla de reducción de dosis. Solo trata discontinuación

Moghimi 2012

- **Objetivo del estudio:**
- **Diseño del estudio:** Es una serie de casos de 4 pacientes con EA que fueron tratados con ETN25 semanal
- **Periodo de realización:** No indicado
- **Población:** Pacientes con EA (Criterios NY), n=4.
- **Intervenciones:** Para iniciar tratamiento los pacientes debían tener BASDAI > 4 y evidencia radiológica de sacroileitis (grado ≥2 bilateral o ≥ 3 unilateral). Todos los pacientes habían sido tratados previamente con SSZ, MTX y AINEs.
Los 4 pacientes fueron tratados con ETN 25 cada 2 semanas + MTX 10 mg/sem.
- **Variables de desenlace:** se recogieron variables clínicas, datos demográficos de laboratorio y BASDAI

- **Resultados:** Al años de seguimiento todos los pacientes seguían el tratamiento con ETN 25 cada 2 semanas + MTX 10 mg/sem. No dan datos clínicos ni BASDAI. únicamente se indica que la rigidez matutina disminuyó en todos a menos de 30 minutos.
- **Conclusión autores:** Las dosis bajas de ETN puede ser eficaces en pacientes con EA.
- **Comentario:** Serie de casos no siquiera da datos de BASDAI, aunque indican que se recoge.

Murphy2015 ETN, ADA

- **Objetivo del estudio:** Explorar si pacientes con AR, EA o APS permanecen en remisión después de reducir la frecuencia de dosis y calcular el ahorro asociado con esta reducción de dosis.
- **Diseño del estudio:** Estudio de un único centro prospectivo observacional no randomizado y no cegado.
- **Periodo de realización:** Inicio 2010.
- **Población:**
 - o Pacientes con artritis inflamatoria incluyendo AR (seropositiva y seronegativa), EA y APS atendidos en una consulta de biológicos. Estos pacientes fueron evaluados para valorar actividad clínica. Se incluyó una cohorte de pacientes que se encontraban en remisión con ETN o ADA al menos 6 meses antes de la entrada en el estudio.
 - o **Características basales de población:** No se dan datos de características basales de los pacientes se dan datos globales. Edad media $49 \pm 14,1$ un 51,9 % eran varones y la duración media de la enfermedad era de 7 años (1-40).
 - o Se incluyó un total de 79 pacientes: AR seropositiva 44,3 % (n=35) AR seronegativa 12,7 % (n=10), EA 30,4 % (n=24) y APs 12,7 % (n=10).
 - o Un 57 % de los pacientes recibía tratamiento con ETN (n=45) y un 43 % (n= 34) con ADA. Un 41 % de los pacientes estaba en monoterapia con biológicos. La duración media del uso de anti-TNF fue de 31 meses (12-72 meses). Un 53,2 % de los pacientes estaban en tratamiento con MTXo y un 6 % (n=4) otros FAMEs, incluyendo LF y SSZ.
 - o Asimismo se recopilaron basalmente: DAS28, BASDAI, BASFI.
 - o Definición remisión: BASDAI < 4 o DAS28 < 2,6.
- **Intervenciones:** DR: reducción de la frecuencia de dosis de ETN a 50 mg quincenal o ADA a 40 mensual
- **Variables de desenlace:**
 - o Se realizaron evaluaciones a los 3, 6, 12, 18 y 24 meses. Si durante el periodo de seguimiento se producía un único brote se permitía seguir con la reducción de dosis y el brote fue tratado con metilprednisolona 120 mg im. Si el número de brotes era > de 1 se volvía a la dosis inicial. Aquellos pacientes con un único brote pero que a los 2 años se encontraba en remisión se consideraba como que se mantenía en remisión.
 - o **Variable de desenlace primaria:** porcentaje de pacientes que permanecían en remisión a los dos años de seguimiento.
- **Resultados:** No se observaron diferencias significativas respecto a la basal en DAS ni BASDAI. El porcentaje de pacientes en remisión a los 2 años fue de un 83% (n=66) a los 3 meses, un 75% (n=59) los 6 meses, un 61% (n=48) al año y un 56% (n=44) a los 2 años. No se dan datos específicos por patología.
- **Conclusión autores:** La reducción de dosis de ETN y ADA es factible en pacientes con AR, EA y APS, permaneciendo en remisión a los 2 años un 56 % de los pacientes en los que se disminuyó la frecuencia de dosis.
- **Comentario:** No dan datos específicos de cada enfermedad. No dan características basales específicas de cada enfermedad.

Olivieri,(2013).

Revisión Narrativa. No aporta Nada tras lectura

Vinagre 2007

Artículo en Portugués

Anexo 3: ESTUDIOS EXCLUIDOS

Estudio (referencia bibliográfica)	Razones de exclusión
Baraliakos 2013	Revisión narrativa. La búsqueda en bibliografía no aporta nada.
Berthelot 2007	Estudio de reducción de dosis en pacientes con AR y EA. No dan datos específicos por patología, por lo que no se pueden sacar conclusiones acerca de reducción de dosis en EA
Borras Blasco 2014-2	Abstract al congreso EULAR 2013. Datos sobre optimización de ADA en AR, EA y APs. Únicamente incluye a pacientes con EA(n=5) que habían alcanzado remisión con DE de ADA y que iniciaron DR de ADA, al final del estudio 4 seguían con DR.
Escudero Villaplana 2015	Artículo enfocado a costes, evalúa la dosis anual media y costes de ADA, ETN e IFX en pacientes con EA, aunque también aportan datos de porcentaje de pacientes con dosis reducida y porcentaje de pacientes controlados y no controlados con DR
Gaffney 2014	Abstract al congreso BSR 2014. Sobre el trial ANSWERS (que está incluido en esta RV , Yates 2015)
Gonzalez-Alvaro 2015	Documento de consenso SER-SEFH sobre optimización de TB en AR, EA y APs.
Inciarte –Mundo 2014	Estudio de reducción de dosis en pacientes con AR y EA. No dan datos específicos por patología, por lo que no se pueden sacar conclusiones acerca de reducción de dosis en EA
Kadar 2014	El artículo solo habla de suspensión de tratamiento.
Moghimi 2012	Excluido serie de casos (n=4)
Murphy 2014	Estudio de reducción de dosis en pacientes con AR y EA. No dan datos específicos por patología, por lo que no se pueden sacar conclusiones acerca de reducción de dosis en EA
Olivieri 2013.	Revisión narrativa. La búsqueda en bibliografía no aporta nada.
Vinagre 2007	Artículo en portugués.

Anexo 4: ABREVIATURAS

ACR	– <i>American College of Rheumatology</i>
ADA	– Adalimumab
AINE	– Antiinflamatorios no esteroideos
ASDAS	– <i>Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score</i>
ASAS	– <i>Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS20, 40. 50 y70)</i>
ASQoL	– <i>Ankylosing Spondylitis Quality of Life</i>
BASDAI	– <i>Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index</i>
BASFI	– <i>Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index</i>
BASMI	– <i>Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index</i>
CSA	–Ciclosporina.
DE	– Dosis estándar.
DR	– Dosis reducida
EAV	– Escala analogica visual.
EA	– Espondilitis anquilosante
EASiQoL	– <i>Evaluation of ankylosing spondylitis quality of life</i>
EC	– Ensayo clínico
ECA	– Ensayo clínico aleatorizado
EQ-5D	– European Quality of Life-5 Dimensions
ETN	– Etanercept
EULAR	– <i>European League Against Rheumatism</i>
FAME	– Fármaco modificador de la enfermedad sintético.
HAQ	– <i>Health Assessment Questionnaire</i>
IBD	– Enfermedad inflamatoria intestinal
INF	– Infliximab
IQR	–.Rango intercuartil
LEF	– Leflunomida
LDA	– <i>Low disease activity</i>
LH	– <i>Likelihood ratio</i>
MASES	– <i>Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score</i>
mSASSS	– <i>Modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score</i>
MTX	– Metotrexate
NAD	– Número de articulaciones dolorosas
NAI	– Número de articulaciones inflamadas

NC	– No comunicado
ns	– no significativo
OR	– Odds ratio
PBO	– Placebo
PCR	– Proteína C reactiva
PICO	– <i>Patient, Intervention, Comparator, Outcome</i>
PRO	– <i>Patient reported outcome</i>
RMN	– Resonancia magnética nuclear
RP	– Remisión parcial
RS	– Revisión sistemática
RX	– Radiografía simple
SF36	– <i>36-term Short Form Health Survey</i>
SpA	– Espondiloartritis
SpAx	– Espondiloartritis axial.
SpAx-nRX	– Espondiloartritis axial no radiológica.
SSZ	– Sulfasalacina
TB	– Terapia biológica
TNF	– Factor de necrosis tumoral
VSG	– Velocidad de sedimentación globular
VGP	– Valoración global del paciente
VGM	– Valoración global del médico

5. Bibliografía:

1. Almirall, M., T. C. Salman-Monte, Lisbona MP, Maymó J.
Dose reduction of biological treatment in patients with axial spondyloarthritis in clinical remission: Are there any differences between patients who relapsed and to those who remained in low disease activity?" *Rheumatol Int.* 15 May 21. [Epub ahead of print]
2. Arends S, van der Veer E, Kamps FB, Houtman PM, Bos R, Bootsma H et al. (2015).
Patient-tailored dose reduction of TNF-alpha blocking agents in ankylosing spondylitis patients with stable low disease activity in daily clinical practice.
Clin Exp Rheumatol 33(2): 174-80.
3. Baraliakos, X, Kiltz, U, Heldmann F, Sieper J, Braun J
Withdrawal of biologic therapy in axial spondyloarthritis: the experience in established disease." *Clin Exp Rheumatol* 31(4 Suppl 78): S43-6.
4. Berthelot JM, Varin S, Cormier G, Tortellier L, Guillot P, Glemarec J, Maugars Y.
25 mg etanercept once weekly in rheumatoid arthritis and spondylarthropathy.
Joint Bone Spine. 2007 Mar; 74(2):144-7.
5. Borrás-Blasco, J, Gracia-Pérez A, Rosique-Robles JD, Castera, Abad FJ. (2014).
Clinical and economic impact of the use of etanercept 25 mg once weekly in rheumatoid arthritis, psoriatic arthropathy and ankylosing spondylitis patients.
Expert Opin Biol Ther 14(2): 145-50.
6. Borrás-Blasco J, Gracia-Pérez A, Pérez-Torres A, Casterá D. E, Abad J, Rosique-Robles D.
Adalimumab dose reduction in rheumatoid Arthritis, psoriatic arthropathy an ankylosing spondylitis in sustained clinical remission. *J. Ann Rheum Dis* 2014; 73 (Suppl2):241
7. Cantini, F, Niccoli L, Cassara E, Kaloudi O, Nannini O.
Duration of remission after halving of the etanercept dose in patients with ankylosing spondylitis: A randomized, prospective, long-term, follow-up study.
Biologics: Targets and Therapy 7(1): 1-6.
8. De Stefano, Frati E, De Quattro D, Menza L, Magnanelli S.
Low doses of etanercept can be effective to maintain remission in ankylosing spondylitis patients." *Clin Rheumatol* 33(5): 707-11.
9. Escudero-Vilaplana V, Ramírez-Herráiz E, Alañón-Plaza E, Trovato-López N, García-Vicuña et al.
Efficiency of adalimumab, etanercept and infliximab in ankylosing spondylitis in clinical practice.
Int J Clin Pharm. 2015 Apr 25. [Epub ahead of print]
10. Gaffney K, Elender F, Hamilton L, Yates M, Dean L, Doll H.
An open label, pilot, multi-centre, stepdown, randomized controlled trial to examine whether etanercept 25mg once weekly is effective in maintaining a clinical response in patients with ankylosing spondylitis who have responded to 50mg once weekly.
Rheumatology (United Kingdom) Volume, i42 DOI: 10.1093/rheumatology/keu091.001
11. Gonzalez-Alvaro I, Martinez-Fernandez, C, Dorantes-Calderon B, Garcia-Vicuña R, Hernández-Cruz B, Herrero-Ambrosio A et al.
"Spanish Rheumatology Society and Hospital Pharmacy Society Consensus on recommendations for biologics optimization in patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis." *Rheumatology (Oxford).* 2015 Jul;54(7):1200-9

12. Hsu LF and Huang JD.
Evaluation of etanercept dose reduction in patients with rheumatoid arthritis using pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling and simulation.
Int J Clin Pharmacol Ther 2014;52(9):776-786.
13. Inciarte-Mundo J, Hernandez M.V, Rosario V, Ruiz-Esquide V, Cabrera- Villalba S, Ramirez J et al. (2014). "Reduction of biological agent dose in rheumatic diseases: descriptive analysis of 153 patients in clinical practice conditions." *Reumatol Clin* 10(1): 10-6.
14. Kadar G, Balazs E, Soos B, Laduver A, Keszthelyi P. Snekanecz Z et al
Disease activity after the discontinuation of biological therapy in inflammatory rheumatic diseases.
Clin Rheumatol 33(3): 329-33.
15. Lee SH, Lee YA, Hong SJ, Yang HI.
Etanercept 25 mg/week is effective enough to maintain remission for ankylosing spondylitis among Korean patients.
Clin Rheumatol. 2008;27(2):179-81.
16. Lee J, Noh JW, Hwang JW, Oh JM, Kim H, Ahn JK, Lee YS, Cha HS, Koh EM
.Extended dosing of etanercept 25 mg can be effective in patients with ankylosing spondylitis: a retrospective analysis.
Clin Rheumatol. 2010 Oct;29(10):1149-54
17. Morck B, Pullerits R, Geijer M, Bremell T, Forsblad-d'Elia H.
Infliximab dose reduction sustains the clinical treatment effect in active HLAB27 positive ankylosing spondylitis: a two-year pilot study."
Mediators Inflamm 2013: 289845.
18. Moghimi J, Sheikhvatan M, Semnani V.
The use of low-dose etanercept as an alternative therapy for treatment of ankylosing spondylitis: a case series.
Rheumatology International 2012Aug;32:2271
19. Murphy C. L, Awan S Sullivan MO, Chavrimootoo S, Bannon C, Martin K et al.
Major cost savings associated with biologic dose reduction in patients with inflammatory arthritis.
Ir Med J 108(1): 19-21.
20. Navarro-Compan V, Moreira V, ArizaAriza R, Hernandez-Cruz B, Vargas- Lebron C, Navarro-Sarabia F.
Low doses of etanercept can be effective in ankylosing spondylitis patients who achieve remission of the disease.
Clin Rheumatol. 2011; 30(7):993-6.
21. Olivieri I, D'Angelo S, Padula A, Leccese P, Nigro A, Palazzi C.
Can we reduce the dosage of biologics in spondyloarthritis?
Autoimmun Rev 12(7): 691-3.
22. Paccou J, Bacle-Boutry MA, Solau-Gervais E, Bele-Philippe P, Flipo RM.
Dosage adjustment of anti-tumor necrosis factor-alpha inhibitor in ankylosing spondylitis is effective in maintaining remission in clinical practice
J Rheumatol. 2012;39(7):1418-23.
23. Plasencia C, Kneepkens EL, Wolbink G, Kriekaert CL, Turk S, Navarro-Compán V et al.
Comparing Tapering Strategy to Standard Dosing Regimen of Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Patients with Spondyloarthritis in Low Disease Activity.
J Rheumatol. 2015 Jul 15. pii: jrheum.141128. [Epub ahead of print]
24. Raffener B, Botsios C, Ometto F, Bernardi L, Stramare R, Todesco S et al

- Effects of half dose etanercept (25 mg once a week) on clinical remission and radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis in clinical remission achieved with standard dose.
Clin Exp Rheumatol 2015;33(1):63-68
25. Vinagre F, Santos MJ, Silva JC.
Flexibilization of infliximab dose interval in the treatment of ankylosing spondylitis.
Acta Reumatol Port. 2007 Jul-Sep; 32(3):271-3.
26. Yates M, Hamilton ME, Elender F, Dean L, Doll H, Mc Gregor A J et al.
Is Etanercept 25 mg Once Weekly as Effective as 50 mg at Maintaining Response in Patients with Ankylosing Spondylitis? A Randomized Control Trial.
J Rheumatol 2015;42:1177-85
27. Zavada J, Uher M, Ssiol K, Forejtova S, Jarosova, K Mann H, et al.
A tailored approach to reduce dose of anti-TNF drugs may be equally effective, but substantially less costly than standard dosing in patients with ankylosing spondylitis over 1 year: A propensity score-matched cohort study."
Ann Rheum Dis. 2014 Aug 27. pii: annrheumdis-2014-205202. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205202. [Epub ahead of print].