

Pregunta clínica 1.

En pacientes con espondiloartritis axial, ¿la intervención farmacológica precoz mejora la capacidad funcional, el daño estructural y la calidad de vida?

Resumen de la evidencia

No existe suficiente evidencia sobre la eficacia del tratamiento farmacológico precoz en pacientes con espondiloartritis axial (55-60).	2b, 4
---	------------------

En análisis secundarios en los que se evalúa la eficacia de las intervenciones farmacológicas en pacientes con espondiloartritis axial, los pacientes con enfermedad de menor duración respondieron mejor al tratamiento con iTNF (56).	2b, 4
---	------------------

Recomendaciones

En pacientes con espondiloartritis axial (EspAax) activa, se recomienda iniciar el tratamiento farmacológico lo antes posible. (Recomendación de grado D).

En la mayoría de enfermedades crónicas complejas, y en especial en la artritis reumatoide (AR), existen datos consistentes que sugieren que la instauración de un tratamiento precoz y efectivo es clave para mejorar la respuesta clínica y posiblemente reducir la carga de enfermedad (discapacidad, bajas laborales, mejora calidad de vida) (61-65). Los pacientes con EspAax tienen a la larga una carga de enfermedad importante, comparable a la AR (38, 39). Con frecuencia estos pacientes presentan un retraso diagnóstico superior a 6 años como consecuencia del desconocimiento de la enfermedad (66, 67). Actualmente se dispone de diversas alternativas terapéuticas muy eficaces para el tratamiento de la enfermedad (68). El diagnóstico precoz y el tratamiento adecuado podrían mejorar significativamente a estos pacientes y reducir la carga de la enfermedad a largo plazo.

Calidad de la evidencia

No se han identificado estudios de calidad que hayan sido diseñados específicamente para responder a la pregunta clínica. Solamente se ha encontrado un ECA que realiza un análisis secundario que se centra en la cuestión y al que se ha rebajado su nivel de evidencia dentro de la escala del CEBM de Oxford. No obstante, el grupo elaborador de la guía (GEG) ha considerado oportuno incluir en el análisis de la evidencia otros estudios que no cumplen completamente los criterios de inclusión planteados inicialmente. Se pretende reunir así la máxima información posible para poder orientar a los miembros del GEG en la formulación de las recomendaciones.

Hay un ECA doble ciego, de 12 semanas de duración seguido de una extensión abierta hasta 52 semanas, que evalúa la eficacia del tratamiento con adalimumab (ADA) frente a placebo en pacientes con EspAax-nr, activa (BASDAI \geq 4) y con falta de respuesta a, al menos, un antiinflamatorio no esteroideo (AINE). Aunque el estudio no se diseñó para comparar la diferencia en la respuesta a una intervención precoz frente a tardía, los autores

incluyen un análisis de posibles predictores de respuesta. Cuando analizan los datos a las 52 semanas, los pacientes con ≤ 3 años de evolución (además de aquellos con PCR > 6 mg/L y los de ≤ 30 años) tienen un porcentaje mayor de alcanzar respuesta ASAS40 ($P=0,006$) o BASDAI 50 ($P= 0,014$) que los pacientes con más de 10 años de evolución. Sin embargo, en el análisis multivariante, la menor duración de la enfermedad pierde significación estadística, aunque la menor edad y la PCR elevadas permanecen como predictores de respuesta BASDAI50 y ASAS40. Los autores explican la pérdida de significación por el solapamiento con la edad del paciente y concluyen que, además de aquellos con menor edad y PCR más elevada, los pacientes con enfermedad de menor duración responden mejor al tratamiento (56). **(Nivel de evidencia 2b).**

Un estudio abierto, observacional y prospectivo en un solo centro y de tres meses de duración, analiza en 95 pacientes con EA (criterios de clasificación de Nueva York) activa (BASDAI $\geq 40/100$), la eficacia de los AINE y los posibles predictores de respuesta de estos fármacos. Los pacientes que responden al tratamiento tienen una menor duración de la enfermedad que los no respondedores (4 años (0,5-13) frente a 8 años (1-34); $p<0,001$). Los autores, en la discusión, defienden que su resultado de mejor respuesta de los pacientes con menor tiempo de evolución de la enfermedad, hallazgo similar al encontrado con el tratamiento con inhibidores del TNF (iTNF), sugiere que este predictor de respuesta no se relaciona con el tratamiento sino con las características clínicas de estos pacientes (55). **(Nivel de evidencia 4).**

Un estudio analiza los datos de dos ensayos clínicos para identificar parámetros predictores de respuesta clínica a iTNF (infliximab, etanercept y 12 semanas de duración) en 99 pacientes con EA. El análisis univariante demuestra que la menor duración de la enfermedad, además de un menor BASFI, aumento de VSG y PCR, y menor edad, predice una mayor respuesta BASDAI50 (OR: 0,93; 0,88 – 0,98; $p = 0,003$). Cuando estratifican los enfermos según la duración de la enfermedad (≤ 10 años, 11 – 20 años, >20 años), observan una respuesta BASDAI50 en un porcentaje mayor y significativamente superior en los pacientes con menor duración de la enfermedad (73%; 58% y 31% respectivamente; $c^2 = 11,7$; $p = 0,003$) (58). **(Nivel de evidencia 2b).** Un estudio publicado posteriormente y con datos de los mismos ensayos que el anterior, analiza la capacidad de predicción en la respuesta a iTNF de la presencia y extensión de lesiones inflamatorias en la RMN, en las articulaciones sacroilíacas o en la columna. Se tienen en cuenta tres parámetros predictivos (duración de la enfermedad, PCR (mg/L) y RMN (Berlín)). Aunque cada parámetro, individualmente, tenía una capacidad predictiva moderada en el mejor de los casos, ésta mejoraba con la combinación de los tres. Los pacientes con dos de los parámetros alcanzan respuesta de al menos el 45% y aquellos con uno de los dos parámetros al menos el 25%. Los autores destacan la influencia de la presencia de inflamación en la RMN e insisten en que es la combinación de los tres parámetros, duración de la enfermedad, PCR elevada e índice de Berlín elevado, la que predice la respuesta al tratamiento con iTNF (59). **(Nivel de evidencia 2b).**

Un estudio analiza los datos de dos ensayos clínicos para investigar la posible disociación entre la puntuación global del paciente y los parámetros objetivos de inflamación en 66 pacientes con EspAax-nr tratados con etanercept durante 48 semanas. Los pacientes se clasifican según la duración de la enfermedad: < 4 años / ≥ 4 años y < 2 años / 2-4 años / 4-8 años / ≥ 8 años. Los autores discuten que la respuesta a iTNF, medida mediante resultados percibidos por el paciente (PRO), es mejor si éste es tratado precozmente. El hecho de no encontrar diferencias entre los grupos de < 2 años y 2-4 años les lleva a afirmar que 4 años es un buen punto de corte para identificar la ventana de oportunidad (60). **(Nivel de evidencia 2b).**

En un análisis de datos del Registro Británico de biológicos, se hace un análisis multivariante de los predictores de mejoría de BASDAI y BASFI en 261 pacientes a los 6 meses de tratamiento con infliximab, etanercept y adalimumab. Se escogen las variables que alcanzan una $p \leq 0,2$, en un modelo de regresión logística y no se encontró relación entre la duración de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. Los autores concluyen que los reactantes de fase elevados al inicio del tratamiento predicen la respuesta al mismo (57). **(Nivel de evidencia 4).**

Ante la escasa evidencia identificada para esta pregunta, se ha optado por incluir información procedente de dos estudios adicionales que solamente están publicados como resúmenes presentados en congresos. Un ensayo

abierto de cinco años de seguimiento incluye pacientes con EspA muy precoz, aunque no especifica criterios de clasificación, ni tiempo de evolución. Es la continuación de un ECA de 16 semanas de duración (n=39), en el que se administraba infliximab (INF) frente a placebo (PBO). Después del seguimiento durante 40 semanas, si hay brote (BASDAI \geq 4), los pacientes se incluyen en el estudio abierto (n= 25). El 58% de los pacientes tratados con INF al principio siguen con iTNF frente al 100 % de los tratados con PBO. Los autores concluyen que un tercio de los pacientes tratados precozmente con un curso de tres meses de INF permanecen bien y sin tratamiento a los cinco años y todos los pacientes que recibieron inicialmente PBO precisan tratamiento con iTNF a los 5 años (69). Un estudio con datos de 4 ensayos clínicos, 12 semanas de duración y 1281 pacientes, analizó la relación entre la duración de la enfermedad y las características basales y la respuesta al tratamiento de placebo/ sulfasalazina (SSZ) frente a etanercept. Se clasificó la duración de la enfermedad en cuatro categorías (< 2 años; 2 – 5 años; 5 – 10 años y > 10 años). En general, en todas las categorías los pacientes respondieron a etanercept en un porcentaje superior al de SSZ o placebo. Los pacientes con menor duración de la enfermedad tuvieron una tendencia a una mejor respuesta a ETA para la mayoría de las variables dicotómicas, que no se observó en el caso de la SSZ o PBO. Esta tendencia fue significativa para los \leq 40 años al diagnóstico. Los autores concluyen que ETA fue más eficaz que SSZ y PBO independientemente de la duración de la enfermedad. Los pacientes con duración menor de 2 años parecían tener la mayor respuesta (70).

Además de lo comentado anteriormente, y aunque no es el objetivo ni de la pregunta clínica ni de la formulación de la recomendación, en algunos de los estudios de la revisión se evalúan, además del tiempo de evolución, otros factores como las concentraciones séricas elevadas de PCR y/o edema óseo por RMN, como predictores de buena respuesta clínica (BASDAI o criterios ASAS) al tratamiento con biológicos iTNF (56, 58, 60, 69, 70). Este hallazgo es similar al encontrado en un estudio con AINE (55). La mejor respuesta clínica observada con el tratamiento precoz, con independencia de si se trata de terapia con iTNF o AINE, sugiere que el tratamiento precoz es un factor predictor de respuesta clínica en estos pacientes (55, 56, 59, 60, 70, 71).

En la formulación de las recomendaciones y por lo que respecta a su aplicabilidad y posibilidad de generalizar los resultados, el grupo de expertos ha tenido en cuenta que a pesar de que no existe ningún estudio específico bien diseñado, los resultados son consistentes con la afirmación de que el tiempo de evolución de la enfermedad es un factor predictor de respuesta clínica en pacientes con EspAax. Conviene matizar, sin embargo, dos cuestiones: la primera es que no existen datos definitivos que permitan establecer con precisión qué se entiende por tratamiento precoz. En algunos estudios se sugiere que podría tratarse de un periodo inferior a 5 años con respecto al inicio de los síntomas (56, 58, 60, 70); aunque se muestra que hay también mejor respuesta clínica en pacientes de menos de 10 años evolución (56, 58, 59, 70) . La segunda cuestión es que si los resultados han sido similares con distintos tratamientos esto sugeriría que la predicción de respuesta está más relacionada con las características clínicas de los pacientes que con el tratamiento en sí. El GEG concluye que conseguir una buena respuesta clínica, incluso la remisión clínica de la enfermedad, puede reducir a la larga los costes sanitarios directos e indirectos de estos pacientes. Y las evidencias apuntan a que este objetivo es más fácil conseguirlo cuánto más precoz sea el tratamiento.

Pregunta clínica 2.

En pacientes con espondiloartritis axial no radiográfica, ¿cuál es la eficacia de las distintas terapias biológicas frente a placebo o FAME tradicionales? ¿Cuál es la eficacia relativa de las distintas terapias biológicas?

Resumen de la evidencia

Las terapias biológicas inhibidores del TNF (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, infliximab y golimumab han demostrado ser eficaces en el tratamiento de la espondiloartritis axial no radiográfica (56, 67, 72-76). **1b**

Los biológicos adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, infliximab y golimumab, con respecto a placebo, contribuyen a (56, 67, 72-76): **1b**

- Disminuir la actividad inflamatoria.
 - Mejorar la capacidad funcional.
-

El biológico tocilizumab no mejora los parámetros clínicos ni funcionales de la espondiloartritis axial no radiográfica que no han respondido previamente al tratamiento con iTNF (77). **4**

Recomendaciones

Se recomienda la utilización de terapia iTNF, como el tratamiento farmacológico de elección para los pacientes con espondiloartritis axial no radiográfica activa* refractarios a AINE. (Recomendación de grado A).

**Definida por signos objetivos de inflamación con elevación de la PCR y/o*

No se recomienda la utilización de tocilizumab en pacientes con espondiloartritis axial no radiográfica refractarios a AINE y/o tratamiento con iTNF. (Recomendación de grado C).

Los criterios de clasificación ASAS de espondiloartritis axial (EspAax) (78) han permitido incorporar el concepto de espondiloartritis axial no radiográfica (EspAax-nr), caracterizada por ausencia de daño estructural en la radiografía y considerada como estadio precoz de la EspAax. Diversos estudios indican manifestaciones clínicas y carga de la enfermedad comparables (79- 83), tanto en pacientes con EspAax-nr como en EA según criterios modificados de New York (1).

Por tanto ambos estadios requieren tratamiento, independientemente de la presencia de daño estructural. En los consensos actuales, las recomendaciones de tratamiento para EspAax, incluyendo EspAax-nr, indican a las terapias iTNF como opción de tratamiento en caso refractario a AINE (13, 84). En EA hay clara evidencia que el tratamiento con iTNF es eficaz en mejorar los signos y síntomas y la capacidad funcional de la enfermedad (73, 85, 86); incluso hay datos a favor de un posible efecto enlentecedor de la progresión radiográfica espinal (87, 88). También se están realizando ensayos clínicos con ustekinumab (inhibidor IL-12/23) y secukinumab (inhibidor IL-17), en EA refractaria a AINE (89, 90), con buenos resultados preliminares. Es, por tanto, fundamental conocer la evidencia actual existente sobre la eficacia de las terapias biológicas en EspAax-nr.

Calidad de la evidencia

Hay un metaanálisis que incluye un total de 20 estudios (15 en pacientes con EA y 5 en EspAax- nr), con datos de 3096 pacientes y cuyo objetivo es evaluar la eficacia de terapia con iTNF frente a placebo, en pacientes con EA y EspAax-nr. En EspAax-nr se incluyeron dos estudios de adalimumab, uno de infliximab, uno de certolizumab pegol

y uno de etanercept, todos ellos con una duración mínima de al menos 12 semanas. El tratamiento con iTNF mostró una mayor eficacia que placebo en el BASDAI (tamaño efecto 0,73; IC95% 0,44 a 1,01), BASFI (tamaño efecto 0,57; IC95% 0,29 a 0,85) y respuesta ASAS 40 (OR 3,6; IC95% 2,5 a 5,3). En la revisión sistemática (RS), a partir de los datos de algunos de los estudios incluidos, se realiza un análisis de la eficacia de la terapia con iTNF entre pacientes con EA y EspAax-nr, sin encontrar diferencias significativas (73). **(Nivel de evidencia 1a).**

Otra revisión sistemática (RS) incluye 7 estudios con un total de 117 pacientes con EspA indiferenciada según criterios ESSG (91), para evaluar la eficacia de diferentes fármacos (92). Sólo dos de los estudios, que ya habían sido recogidos en el metaanálisis previo, evalúan la eficacia de tratamiento con iTNF frente a placebo en EspAax-nr. Un estudio inglés comparó la eficacia de infliximab (IFX) (5mg/kg peso en semanas 0, 2, 6, 12) frente a placebo durante 16 semanas, en 40 pacientes con lumbalgia inflamatoria (según criterios Calin (93)) de menos de 3 años, HLA-B27 positivo y resonancia magnética (RMN) de sacroilíacas positiva. Todos los pacientes incluidos en el estudio, menos un 12 %, cumplían los criterios de EspAax-nr y sólo tres cumplían criterios de Nueva York. Se objetivó una mejora de respuesta ASAS40 en el 61% de los pacientes del grupo IFX frente a 17% en el grupo placebo (p=0,009). También se observó una mejoría significativa en las puntuaciones BASDAI, BASFI y ASQoL en el grupo IFX. La remisión parcial ASAS fue mayor en el grupo IFX (55,6% frente a 12,5%, p= 0,009). La reducción media en la puntuación total de RM fue significativamente mayor en los pacientes tratados con IFX -2,0 (IQR -6,25, 0,0) frente a 0 (IQR -2,00, 1,5). En el grupo placebo se observó, a posteriori, que tres pacientes tenían una puntuación basal de 0 en la RMN, por lo que los resultados podrían estar sesgados, debido al pequeño tamaño muestral. No se observaron eventos adversos graves (72). **(Nivel de evidencia 1b).** El otro estudio, comparó la eficacia de adalimumab (40 mg cada dos semanas) con placebo en 46 pacientes con EspAax-nr refractarios a AINE. En la semana 12, el grupo adalimumab (n=22) presentó una mayor respuesta ASAS40 y remisión parcial ASAS en el 54% y 23% de los pacientes frente a 12% y 0% en grupo placebo (n=24), respectivamente. También se observaron mejorías significativas en respuesta ASAS20, BASDAI50 y en BASDAI, BASFI, VGM, VGP, PCR, dolor general y nocturno a favor de adalimumab. El efecto se mantuvo a la semana 52 de tratamiento para todo el grupo después de que los pacientes con placebo también comenzaran tratamiento con adalimumab. Una edad joven (\leq 30 años) y PCR basal elevada ($>$ 6mg/L) fueron los mejores predictores de respuesta ASAS40 o BASDAI50. Se observó una tendencia a una mayor respuesta ASAS 40 y BASDAI 50 entre pacientes con HLA-B27 positivo y RMN positiva, pero sin significación estadística. No hubo efectos adversos graves relacionados con adalimumab (56). **(Nivel de evidencia 1b).**

Un estudio multicéntrico investigó la eficacia de adalimumab (40 mg cada dos semanas) frente a placebo en 185 pacientes con EspAax-nr según criterios ASAS de EspAax (78), refractarios a AINE. A la semana 12, más pacientes en tratamiento con adalimumab (n=94) alcanzaron una respuesta ASAS40 y remisión parcial ASAS comparados con el grupo placebo (n=91) (36% frente a 15% y 16% frente a 5%; $p \leq 0,001$), respectivamente. También se observaron mejorías significativas en respuestas ASAS20, BASDAI50, ASAS 5/6, ASDAS y en BASDAI, VGP, PCR, dolor lumbar total, HAQ y SF-36. Respecto al BASFI se observó una tendencia a la mejoría en el grupo adalimumab comparado con placebo (-1,1 frente a -0,6, $p=0,05$). En el grupo tratado con adalimumab hubo una reducción significativa frente a placebo en el índice SPARCC (The SpondyloArthritis Research Consortium of Canada, que cuantifica la inflamación articular en la columna y articulaciones sacroilíacas en pacientes con EA) con valores de -1,8 frente a 0,2 en columna y -3,2 frente a -0,6 en sacroilíacas. Se analizaron predictores de respuesta a tratamiento objetivando que una duración de síntomas $<$ 5 años ($p=0,02$), edad $<$ 40 años ($p=0,05$) y PCR basal elevada ($p=0,03$) se asociaba con mayor respuesta ASAS 40 en grupo adalimumab. Por el contrario, no se observó este efecto según la positividad del HLA B27 ($p=0,42$) y la presencia de sacroilitis por RMN basal ($p=0,65$). Sin embargo al analizar por regresión logística se observó en aquellos pacientes con puntuación SPARCC en RMN de sacroilíacas basal ≥ 2 o una PCR basal elevada, una mayor respuesta ASAS 40 en el grupo adalimumab frente a placebo (41% frente a 14%), aunque la interacción no fue significativa y el número de pacientes era pequeño (67). **(Nivel de evidencia 1b).**

Otro estudio multicéntrico analizó la eficacia de certolizumab pegol (CZP) (200 mg cada dos semanas y 400 mg una vez al mes) frente a placebo en 325 pacientes con EspAax según criterios ASAS (78), incluyendo 178 EA y 147

EspAax-nr, de menos de 5 años de duración. Los pacientes debían presentar actividad según BASDAI ≥ 4 y tener PCR elevada ($> 7,9$ mg/L) y/o sacroilitis por RMN, así como ser refractarios a AINE. Un 11% de EA y un 20% de EspAax-nr habían recibido tratamiento con iTNF previo. En el subgrupo de pacientes con EspAax-nr se objetivó a las semanas 12 y 24, una mayor respuesta ASAS 40 en los grupos de certolizumab pegol ($n=46$ CZP 200mg y $n=51$ CZP 400mg) que con placebo ($n=50$) (48% y 47% frente a 16%; 57% y 45% frente a 14%; $p<0,001$), respectivamente. Ambas dosis de CZP también mostraron diferencias significativas en cambios desde la basal frente a placebo en BASDAI, ASDAS, BASFI y BASMI. Se observaron mejorías similares en ambos regímenes de dosis de CZP (75). El efecto se mantuvo hasta la semana 96 de tratamiento para todo el grupo después de que los pacientes con placebo fueron empezados a tratar con CZP (94). **(Nivel de evidencia 1b).**

Un estudio multicéntrico analizó la eficacia de etanercept (50 mg cada semana) junto con AINE frente a placebo en 215 pacientes con EspAax según criterios ASAS (78), de menos de 5 años de duración y refractarios a AINE. Se excluyeron pacientes con EA según criterios de New York y aquellos con terapia iTNF previa. En el examen basal el 81% de los pacientes tenían RMN de sacroiliacas positiva y un 43% PCR elevada (>3 mg/L). Se objetivó a la semana 12, una mayor respuesta ASAS 40 en el grupo etanercept ($n=106$) que en el placebo ($n=109$) (32% frente a 16%; $p=0,0006$). Hubo diferencias significativas en cambios desde la evaluación basal frente a placebo en BASDAI (-2,0 frente a -1,3), ASDAS (-1,1 frente a -0,5), BASFI (-1,4 frente a -0,8), PCR (-3,0 frente a 0,1), dolor lumbar (-2,0 frente a -1,1) e índice de MASES (-1,4 frente a -0,7). En el grupo de pacientes tratados con etanercept se objetivó a la semana 12 una reducción en el índice SPARCC de inflamación en RMN de sacroiliacas (-3,8 frente a -0,8; $p < 0,001$) y columna (-2,1 frente a -1,2; $p = 0,04$). Un análisis posthoc sugirió un aumento de la respuesta ASAS40 a favor de etanercept a mayor nivel de PCR basal ($p=0,003$) o índice de inflamación en RMN sacroiliacas ($p=0,146$). Los efectos se mantuvieron hasta la fase abierta en la semana 24 (74). **(Nivel de evidencia 1b).**

Un estudio francés retrospectivo de casos clínicos, investigó la eficacia de tocilizumab (4 o 8 mg/kg cada 4 semanas durante al menos 3 meses), en 21 pacientes con EspA según criterios ASAS axial (78) o periférica (95), refractarios a dos terapias con iTNF. Trece pacientes tenían enfermedad axial y de éstos, cuatro sin sacroilitis radiográfica. Al tercer mes ningún paciente alcanzó una disminución mínima de 20 mm en BASDAI. Sólo un paciente tenía una mejoría ASDAS clínicamente importante pero ninguno alcanzó la mejoría mayor según ASDAS. Un paciente alcanzó una disminución del BASFI mayor del 20%. Al sexto mes, con sólo 2 pacientes, ninguno alcanzó disminución mínima de 20 mm en el BASDAI, ni respuesta BASDAI 50, ni mejoría ASDAS. Únicamente un paciente presentó una disminución del BASFI mayor del 20%. En los cuatro pacientes con EspAax-nr hubo una disminución de los reactantes de fase aguda (VSG y/o PCR). No se observaron eventos adversos graves (77). **(Nivel de evidencia 4).**

Mediante búsqueda manual se identificó un estudio multicéntrico que incluye 197 pacientes con EspAax-nr tratados con golimumab frente a placebo, con una duración prevista de 44 semanas, demuestra en la semana 16 que golimumab fue significativamente más eficaz que el placebo: ASAS 20 (71,1% frente a 40,0%, $p<0,0001$); ASAS 40 (56,7% frente a 23,0%,; $P<0,0001$). Se objetivó mejor respuesta ASAS 20 y 40 con GOL entre los pacientes con inflamación RMN de sacroiliacas o PCR basal elevada (subgrupo OSI). No existían diferencias en los pacientes con RMN- y niveles normales de PCR. Hubo también mejorías significativas con GOL frente a PBO en BASDAI 50, ASAS PR, cambios score SPARCC de sacroiliacas ($p < 0.0001$.; $p < 0.014$. $p < 0.001$ respectivamente) (76).

Al formular las recomendaciones, el grupo de expertos ha tenido en cuenta que los resultados de los distintos estudios revisados son relativamente consistentes y concluyen que la terapia con iTNF (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, infliximab y golimumab) es eficaz en pacientes con EspAax-nr, a nivel clínico, funcional e incluso, como en algunos de ellos se ha demostrado, mejora también la inflamación por RMN. Se necesitan más ECA en pacientes con EspAax-nr para fortalecer la evidencia sobre la eficacia de la terapia con iTNF en esta indicación.

Respecto a la eficacia de otras terapias biológicas en EspAax-nr, sólo disponemos de datos sobre tocilizumab intravenoso en una serie de casos, sin observarse eficacia clínica en pacientes con EspAax, a pesar de disminuir los reactantes de fase aguda.

Los resultados de los estudios, sobre terapia con iTNF identificados, son aplicables a nuestro sistema sanitario ya que los agentes terapéuticos evaluados se utilizan en nuestro entorno desde hace tiempo en pacientes con EspA. En España adalimumab, certolizumab pegado, etanercept y golimumab tienen aprobada la indicación de tratamiento en EspAax-nr. Algunos de los estudios presentados objetivaban como predictores de mejor respuesta a tratamiento con iTNF, la presencia basal de PCR elevada y/o inflamación en RMN de sacroiliacas (56, 67, 74). Por ello las recomendaciones ASAS/EULAR (84) y la agencia Europea del medicamento (EMA), exigen tener un dato objetivo de actividad, bien por VSG o PCR elevada y/o sacroilitis por RMN, como requisito para poder indicar la terapia con iTNF en EspAax-nr. En nuestro medio este requerimiento podría conllevar ciertas limitaciones en cuanto a la dificultad en el acceso a la RMN, en algunos centros. Sin embargo el consenso SER (Sociedad Española de Reumatología) de 2010 sobre uso de terapia biológica en EspA (13), no contempla estos requerimientos por el momento, aunque está pendiente su actualización.

Los estudios presentados ponen de manifiesto la gran potencia antiinflamatoria de la terapia con iTNF en EspAax-nr, por lo que al tratarse generalmente de una población joven en edad laboral, presupondrá un ahorro de costes tanto a nivel social como sanitario. Por último, los datos publicados sugieren además que los tratamientos con iTNF parecen tener un buen perfil riesgo/ beneficio en pacientes con EspAax-nr.

Pregunta clínica 3.

3a. En pacientes con espondiloartritis axial, ¿se puede suspender el tratamiento con inhibidores del TNF?

3b. En pacientes con espondiloartritis axial, ¿se puede reducir el tratamiento con inhibidores del TNF?

Resumen de la evidencia

La suspensión del tratamiento con iTNF, en pacientes con espondiloartritis axial, conduce a la aparición de brote de la enfermedad en pocos meses en la mayor parte de los pacientes (96-100).	4
--	----------

La reducción de dosis de la terapia con iTNF es eficaz para mantener la remisión o actividad baja de la enfermedad en un elevado número de pacientes (>50%) con espondilitis anquilosante (101-108).	2b, 4
--	------------------

No existen datos suficientes para identificar, claramente, cuáles son los factores que predicen un buen desenlace tras la reducción de dosis de la terapia con iTNF en pacientes con espondiloartritis axial (101-108).	2b, 4
---	------------------

Recomendaciones

En aquellos pacientes con espondiloartritis axial que alcancen el objetivo clínico no se recomienda suspender el tratamiento con terapia iTNF. (Recomendación de grado C).

En aquellos pacientes con espondilitis anquilosante en los que se haya alcanzado el objetivo clínico, tras la administración de terapia con iTNF a dosis estándar, se recomienda valorar la posibilidad de reducir la dosis del fármaco iTNF. (Recomendación de grado C).

En pacientes con espondiloartritis axial, la terapia con iTNF ha demostrado ser eficaz para mejorar los síntomas y signos de la enfermedad. Sin embargo, no ha demostrado inhibir la progresión radiográfica a corto/medio plazo (en los tres primeros años). En base a ello y al elevado coste que supone el tratamiento con este tipo de fármacos, no está claro todavía si debe retirarse la terapia con iTNF en aquellos pacientes con espondiloartritis axial que alcanzan un estado de actividad baja de la enfermedad o de remisión o, si por lo contrario, se debe seguir administrando esta terapia en estos pacientes a largo plazo. La misma duda se plantea sobre si puede mantenerse la terapia a la misma dosis en aquellos pacientes que alcanzan un estado de actividad baja de la enfermedad o de remisión o, si por lo contrario, se puede reducir la dosis de fármaco administrado sin que ello suponga un incremento de la actividad de la enfermedad en estos pacientes.

Pregunta 3a: Calidad de la evidencia

La mayoría de la evidencia científica encontrada, sobre la suspensión del tratamiento con terapia iTNF en pacientes con EspAax, proviene de estudios que incluyen pacientes con enfermedad de larga evolución. Son además estudios que pueden considerarse descriptivos porque en ellos no se compara directamente la suspensión del tratamiento con iTNF frente a la continuación o mantenimiento del mismo. Simplemente se suspende el tratamiento en todos los participantes en el estudio y se analizan los resultados obtenidos de esta suspensión.

Se han encontrado cinco estudios que incluyen datos de 215 pacientes con espondiloartritis axial, siendo la mayoría pacientes con enfermedad establecida: 76% espondilitis anquilosante y 24% espondiloartritis axial no radiográfica (96-100). En todos los estudios se suspendió la terapia con iTNF a pacientes que estaban recibiendo dosis estándar de tratamiento, y se les siguió para evaluar la aparición de brote de la enfermedad. Los fármacos iTNF suspendido fueron etanercept (97, 98, 100), infliximab (96), y adalimumab (99). El número total de pacientes incluidos en los estudios osciló entre 24 y 111 y el tiempo de seguimiento tras la suspensión de la terapia con iTNF entre 36-52 semanas. La duración media de la enfermedad entre 3-15 años y el tiempo recibiendo terapia con iTNF antes de suspenderla osciló entre 2,5 y 36 meses. El porcentaje de pacientes que desarrollaron un brote durante el periodo de seguimiento varió entre 69%-100%. El tiempo medio hasta el brote osciló entre 6 y 24 semanas. Además, en los cuatro estudios observacionales, los pacientes con brote fueron re-tratados con el mismo fármaco iTNF que habían recibido previamente. En general, tras re-administrar la terapia con iTNF a estos pacientes, se observó una mejoría similar a la alcanzada al inicio del ensayo clínico en la mayoría de variables de desenlace. En resumen, la evidencia científica indica que la suspensión de terapia con iTNF en pacientes con espondiloartritis axial conduce en la mayoría de los casos a la aparición de brote de la actividad de la enfermedad al cabo de pocos meses. **(Nivel de evidencia 4).**

Los resultados de los distintos estudios revisados son consistentes y van en la misma dirección en cuanto al desarrollo de brote de la enfermedad en la mayoría de los pacientes con espondiloartritis axial que suspenden la terapia con iTNF. Son resultados que pueden aplicarse a nuestro sistema sanitario ya que la terapia con iTNF es de uso común en nuestro entorno. Por otro lado, la mayoría de la evidencia científica encontrada proviene de estudios que incluyen pacientes con enfermedad de larga evolución. Por tanto, queda por confirmar que la mayoría de los

pacientes con una enfermedad más precoz también puedan desarrollar brotes de la enfermedad al poco tiempo de suspender la terapia con iTNF.

El impacto clínico de estos resultados es relevante. La terapia con iTNF supone uno de los principales gastos dentro de nuestro sistema sanitario. Sin embargo, en los estudios realizados se ha observado que la gran mayoría de los pacientes que suspenden el tratamiento con iTNF experimentan un brote de la actividad de la enfermedad al poco tiempo. Por ello, no se recomienda la suspensión de la terapia con iTNF en estos pacientes.

Pregunta 3b: Calidad de la evidencia

Toda la evidencia científica encontrada, sobre la reducción del tratamiento con terapia iTNF en pacientes con EspAax, proviene de estudios que incluyen pacientes con espondilitis anquilosante. No existe evidencia sobre pacientes con EspAax-nr.

Se han encontrado ocho estudios. El diseño de estos estudios fue de cohorte retrospectiva (101, 104, 107), y prospectiva (103, 106, 108) y ensayo clínico (102, 105). En dichos estudios, a los pacientes que habían alcanzado la remisión clínica (BASDAI50%) de pacientes con espondilitis anquilosante para mantener la remisión clínica o baja actividad de la enfermedad al cabo del tiempo (al menos un año). Hasta ahora, los estudios realizados no han permitido identificar claramente cuáles son los factores que predicen un buen desenlace tras la reducción de dosis de la terapia con iTNF. **(Nivel de evidencia 2b, 4).**

Los resultados de los distintos estudios identificados son consistentes y van en la misma dirección en cuanto a que es posible la reducción de dosis del tratamiento con iTNF en pacientes con espondiloartritis axial, una vez que estos han alcanzado el objetivo clínico. Son resultados de aplicación directa a nuestro sistema sanitario ya que la terapia con iTNF es de uso común en nuestro entorno. Sin embargo, la evidencia científica encontrada proviene únicamente de estudios que incluyen pacientes con espondilitis anquilosante y queda por confirmar que estos resultados sean aplicables también a aquellos pacientes con una enfermedad más precoz o menos agresiva.

El impacto clínico de estos resultados es muy relevante. La terapia con iTNF supone el principal gasto farmacológico de los pacientes con espondiloartritis axial dentro de nuestro sistema sanitario. Sin embargo, ha de tenerse en cuenta que no todos los pacientes a los que se les redujo la dosis de tratamiento mantuvieron la respuesta clínica inicial. Por tanto, se necesitan más datos para poder identificar con antelación en qué pacientes es posible disminuir la dosis de fármaco y en qué pacientes esto no es factible.

Pregunta clínica 4.

En pacientes con espondilitis anquilosante, ¿la utilización de biológicos, en comparación con el empleo de la sulfasalazina, disminuye el número de recidivas de uveítis y mejora el pronóstico visual?

Resumen de la evidencia

Son escasos los estudios que hayan evaluado la efectividad de los biológicos, en comparación con el empleo de la sulfasalazina, para reducir el número de recidivas de uveítis y mejorar el pronóstico visual en el tratamiento de la espondilitis anquilosante. Etanercept no ha demostrado superioridad a corto plazo. Del resto de iTNF no existe evidencia comparativa (109).

1b-

Recomendaciones

El grupo elaborador de la guía considera que, en pacientes con espondilitis anquilosante, los iTNF, especialmente los anticuerpos monoclonales, han resultado eficaces en la disminución del número de recidivas de uveítis y mejora del pronóstico visual, pero no puede establecerse su superioridad o inferioridad frente a la sulfasalazina basándose en la evidencia científica actual. (Recomendación de grado D).

Las uveítis anteriores son una importante causa de morbilidad en los pacientes con espondilitis anquilosante y pueden ser causa de ceguera en estos pacientes. Se ha publicado que el empleo de sulfasalazina disminuye en número de episodios por año y la gravedad de los mismos. Por otra parte, también se ha descrito que la terapia biológica empleada en el tratamiento de la EA (infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab y certolizumab pegol) es efectiva en las uveítis que sufren estos pacientes. La uveítis *per se* no figura en la ficha técnica de ninguna de estas medicaciones. Creemos que resulta pertinente valorar la eficacia de ambos tratamientos para la inflamación ocular en cuanto al número de episodios por año y función visual.

Calidad de la evidencia

La evidencia identificada para esta pregunta clínica es escasa y tras su evaluación no pudieron incluirse estudios de calidad que pudieran responderla (110, 111). Mediante búsqueda manual se identificó un estudio que compara la eficacia de un fármaco biológico frente a un FAME tradicional.

Un estudio, realizado en 566 pacientes adultos, evalúa la eficacia y seguridad a la semana 16 de etanercept (50mg /semanal) frente a sulfasalazina (SSZ) (hasta 3 g/día, mínimo 1,5 g/día) en pacientes con EA activa, (en tratamiento durante ≥ 3 meses con ≥ 1 AINE a dosis máxima o la dosis máxima tolerada). La variable de desenlace primaria de eficacia es el porcentaje de pacientes que alcanza ASAS 20 a la semana 16. El estudio, además, determina variables de desenlace de seguridad como el porcentaje de eventos adversos, y en particular, la tasa de enfermedad inflamatoria intestinal y de uveítis. Etanercept es más eficaz que SSZ (ASAS 20: 75,9% frente a 52,9%, ($p < 0,0001$), a la semana 16). También es más eficaz en el resto de variables secundarias de eficacia analizadas. No hay diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en el número o tipo de eventos adversos (incluidos los graves o que obligaron a la suspensión). No hubo ningún caso nuevo de enfermedad inflamatoria intestinal, ni tampoco ningún brote entre los pacientes que ya estaban diagnosticados de la misma al inicio del estudio.

En relación a la tasa de uveítis, tanto de nueva aparición como brotes en pacientes con episodios previos, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los tratamientos [grupo etanercept 10,7 uveítis /100 pacientes-año (IC95% 5,5 a 17,6) frente a grupo SSZ 14,7 uveítis /100 pacientes-año (IC95% 6,4 a 26,5), ($p = 0,486$)] (109). **(Nivel de evidencia 1b-).**

En este estudio encontramos posibles sesgos para responder a nuestra pregunta. La tasa de uveítis no es una variable de desenlace primaria de eficacia, sino que está incluida dentro de los eventos adversos. Por otro lado, el seguimiento es a muy corto plazo (16 semanas), tiempo insuficiente que limita en especial la interpretación sobre esta tasa de uveítis en ambos grupos. Además, se aprecia desigualdad temporal para alcanzar la dosis plena de los tratamientos que se comparan. Los pacientes en el grupo de sulfasalazina titulaban la dosis de forma progresiva hasta alcanzar 3 g en la semana 6, mientras que en el grupo de etanercept desde la primera semana estaban con la dosis completa de 50 mg/semanal. A su vez, no todos los pacientes toleraron la dosis de 3 g/día de SSZ. La evidencia se considera no concluyente y se le ha asignado un signo “-“. Se necesitan más estudios de calidad que investiguen la eficacia relativa de las terapias biológicas, en comparación con el empleo de la sulfasalazina, para disminuir el número de recidivas y mejorar el pronóstico visual en pacientes con espondilitis anquilosante.

Pregunta clínica 5.

En los pacientes con espondilitis anquilosante, ¿qué tipo de programa de ejercicio es más eficaz para mejorar los parámetros clínicos y funcionales?

Resumen de la evidencia

Los programas de ejercicio son eficaces en la mejoría de la función física, actividad de la enfermedad y la expansión torácica en pacientes con espondilitis anquilosante (EA) frente a aquellos pacientes que no realizan ejercicio. No hay evidencia suficiente sobre la eficacia relativa de los diferentes programas de ejercicio en la mejora de los parámetros clínicos y funcionales de la EA (112). **2a,2b**

Se han encontrado efectos beneficiosos en cuanto a la mejoría del dolor, la rigidez, la movilidad espinal y la función cardiorrespiratoria (112). **2a,2b**

La realización de ejercicios supervisados en grupo tiene mejores resultados en términos de calidad de vida (QoL) que la realización de ejercicios domiciliarios no supervisados. No hay diferencias, sin embargo, en cuanto a la función física, dolor, rigidez y mejoría de la movilidad axial (112). **2a,2b**

La combinación de la terapia farmacológica y el ejercicio en pacientes con EA ha demostrado eficacia en términos de funcionalidad, movilidad, calidad de vida, y en los índices de actividad de la enfermedad, especialmente cuando son ejercicios supervisados (113). **2a,2b**

Recomendaciones

A los pacientes adultos diagnosticados de espondilitis anquilosante se les recomienda realizar, como parte del tratamiento de su enfermedad, programas de ejercicios para mejorar los síntomas, la calidad de vida y la forma física relacionada con la salud. (Recomendación de grado B).

La recomendación anterior se hace extensiva a los pacientes con espondiloartritis axial no radiográfica. (Recomendación de grado D).

Los programas deben incluir ejercicios de tipo aeróbico y ser realizados preferentemente de forma supervisada en grupo.(Anexo 2)*. (Recomendación de grado B).

**En el anexo 2 se incluye información más detallada que puede orientar a los pacientes sobre este tipo de ejercicios.*

El ejercicio y la educación son considerados la piedra angular del tratamiento no farmacológico de pacientes diagnosticados de espondilitis anquilosante (114, 115) . No hay estudios de calidad sobre el papel del ejercicio en pacientes con escasa limitación de movilidad y mínima repercusión funcional pero, para que sean seguros y efectivos, parece razonable aplicar en ellos los conceptos de ejercicio y actividad física propuestos por el *American College of Sports Medicine* para pacientes con enfermedades crónicas (116). La mayoría de los estudios publicados

sobre programas de ejercicios se centran en la fase intermedia-avanzada de la enfermedad y excluyen, específicamente, a pacientes en fase de anquilosis. En estos pacientes, moderadamente afectados, se ha utilizado una amplia variedad de programas de ejercicios, con un predominio no justificado de los ejercicios clásicos de estiramiento ya que aún no hay datos suficientes sobre la superioridad de un programa de ejercicios sobre otro (117).

Calidad de la evidencia

Una revisión sistemática evalúa, en adultos con espondiloartritis, los efectos del ejercicio terapéutico sobre parámetros como: dolor, rigidez, calidad de vida, función física, actividad de la enfermedad, forma física relacionada con la salud (función cardiorrespiratoria, fuerza muscular, flexibilidad y composición corporal) y factores de riesgo cardiovascular. Se incluyeron 24 ensayos clínicos controlados (6 cuasi aleatorizados y 18 aleatorizados) con 1460 pacientes diagnosticados de espondilitis anquilosante. Se incluían pacientes con afectación intermedia-avanzada y al menos uno de los grupos de estudio fue tratado mediante ejercicios terapéuticos. Solo en dos casos se siguieron las recomendaciones del American *College of Sports Medicine*. Se excluyeron aquellas intervenciones que consistían sólo en recomendaciones generales o consejos para hacer ejercicio, pero sin prescripción de ejercicios específicos como tal, y aquellos estudios donde el ejercicio se combinaba con otro tipo de intervención con modalidades pasivas (terapia manual, medios físicos...), para analizar específicamente la eficacia de los programas de ejercicios. Las características de los programas de ejercicio empleados eran bastante heterogéneas en duración (de 3 semanas a 3 años), frecuencia (de dos veces al día a una vez por semana), tipo (flexibilidad, posturales, respiratorios, aeróbicos, fortalecimiento, propioceptivos, reeducación postural global, Pilates, hidroterapia, actividades deportivas...), lugar de realización (en un centro en grupo, en casa...), o grado de supervisión (con o sin ella). Las medidas de resultados empleadas fueron también muy diversas. Las conclusiones generales son que, en pacientes con EA, el ejercicio terapéutico resulta más beneficioso que la no intervención y debe hacerse de modo regular. Los resultados específicos son los siguientes:

- Hay evidencia moderada que apoya las intervenciones basadas en ejercicios para mejorar la función física (expresada con BASFI), la actividad de la enfermedad (expresada con BASDAI) y la expansión torácica comparado con grupos controles.
- Hay evidencia débil del efecto de las intervenciones para mejorar el dolor, la rigidez, la movilidad vertebral y la función cardiorrespiratoria.
- Añadir ejercicios aeróbicos a programas de ejercicios de flexibilidad no mejora los factores de riesgo cardiovascular pero sí los resultados cardiorrespiratorios.
- Realizar ejercicios en grupo supervisados, frente a hacerlos en el domicilio de forma no supervisada, tiene efectos superiores sobre la calidad de vida, pero no en otras medidas de resultados.
- No está claro aún cuál es el mejor protocolo de ejercicios para mejorar los parámetros clínicos y funcionales de la espondilitis anquilosante.

Esta misma revisión investiga la comparación de programas de ejercicios con otras modalidades rehabilitadoras (rehabilitación hospitalaria, balneoterapia, cinesiterapia respiratoria mediante espirometría incentivada, spa). No se encuentran mejorías significativas en las medidas de actividad de la enfermedad ni en medidas funcionales (112). **(Nivel de evidencia 2a, 2b).**

Una revisión de 15 estudios con un total de 1516 pacientes con EA, estabilizados clínicamente con fármacos biológicos, analiza el posible papel sinérgico entre el ejercicio terapéutico y estos fármacos. Los estudios incluidos fueron 9 ensayos clínicos controlados aleatorizados, 3 ensayos clínicos controlados no aleatorizados y 3 estudios sin grupo control ni aleatorización. En 10 de los 15 estudios el protocolo de rehabilitación con ejercicios se asociaba a una mejoría estadísticamente significativa en la capacidad funcional (expresada con BASFI) y en la movilidad de la columna (expresada por BASMI). En seis de los 15 estudios se produjo una mejoría significativa en la calidad de

vida (expresada por SF-36, HAQ y ASQol) y en 9 de ellos disminuyó significativamente el BASDAI. También se observaron efectos favorables en los problemas psicológicos y la fatiga, factores que también contribuyen a mejorar la calidad de vida. Uno de los estudios incluidos muestra que algunas modalidades de tratamiento como el Pilates se asocia a mejorías significativas tanto en el BASDAI como el BASFI o el BASMI. Los autores de la revisión concluyen que el efecto favorable del tratamiento con iTNF no justifica el abandono de los programas de ejercicios ya que asociarlos tiene un efecto sinérgico (113). **(Nivel de evidencia 2a, 2b)**.

Los resultados de las dos revisiones identificadas son consistentes y van en la misma dirección en cuanto a la eficacia del ejercicio terapéutico en los pacientes con espondilitis anquilosante. Sin embargo, como ambas incluyen estudios con distintos diseños y riesgo de sesgos se necesitan más estudios de calidad que investiguen la eficacia relativa de los programas de ejercicio en pacientes con espondiloartritis axial.

En cuanto a la aplicabilidad y posibilidad de generalización, el GEG encuentra que estas intervenciones son, en general, aplicables directamente en nuestro sistema sanitario. Aunque el curso de la enfermedad puede ser muy variable, los programas de ejercicio han demostrado eficacia en numerosos parámetros de desenlace (clínicos y funcionales) en pacientes adultos en fase intermedia-avanzada de la espondilitis anquilosante. No hay muchos datos, sin embargo, sobre pacientes en fase inicial (corta duración de la sintomatología, ni tampoco sobre pacientes en fase de anquilosis. Hay, sin embargo, un estudio prospectivo en el que se siguió a un número muy amplio de pacientes con EA durante 4,5 años. Los autores distinguieron dos grupos: 1) pacientes con una evolución de la enfermedad menor de 15 años, donde el subgrupo que realizaba actividades aeróbicas recreacionales de forma habitual (más de 200 minutos/semana) tenía menos dolor y rigidez que el subgrupo que efectuaba ejercicios específicos de espalda, aunque no mostraba cambios significativos en la limitación funcional; y 2) pacientes con una evolución superior a 15 años, donde el subgrupo que realizaba ejercicios de espalda (al menos 5 días a la semana) tenía menos dolor y mejor función física y se observaba en él una tendencia a una menor progresión en la limitación funcional. En resumen, lo que el estudio sugiere es que en las fases iniciales de la EA lo ideal es un programa de ejercicio aeróbico recreacional de la misma intensidad y duración que se recomienda para mejorar el nivel de forma física en la población general. Los ejercicios específicos de espalda deben reservarse para los estadios intermedios-avanzados de la enfermedad (118).

Los expertos también señalan que en nuestro medio todavía predominan los programas tradicionales o clásicos (de flexibilidad vertebral y torácica, posturales y respiratorios) frente a programas más novedosos como ejercicios de fortalecimiento, aeróbicos, Pilates, etc... Para el GEG lo ideal sería utilizar programas mixtos, combinando ambos y que, en general, cualquier tipo de ejercicio es siempre mejor que la inactividad para los pacientes con EA. No obstante lo deseable sería individualizar los programas de ejercicios, supervisarlos y realizar un seguimiento apropiado para mejorar el cumplimiento terapéutico a largo plazo. Las asociaciones de pacientes y los grupos de autoayuda pueden ser útiles para aprender los ejercicios con un componente educativo donde la información transmitida sea práctica y en tono positivo, que parece ser el modo en que los pacientes desean recibirla (119).

Los pacientes con EA tienen un aumento del riesgo cardiovascular (120) y los programas de ejercicio de tipo aeróbico favorecen la salud cardiovascular mejorando la forma física. Los expertos de la guía valoran que el ejercicio físico debe ser una medida complementaria del tratamiento farmacológico desde el momento en que se diagnostica la enfermedad. Sin embargo, sólo uno de cada tres pacientes con EA realiza ejercicios con la frecuencia mínima deseable, normalmente por fatiga o falta de tiempo (121).

Pregunta clínica 6.

En pacientes con espondiloartritis axial, ¿el tabaco empeora las manifestaciones clínicas (artritis, afectación axial, entesitis, daño estructural)?

Resumen de la evidencia

El tabaquismo activo se asocia de forma independiente con la progresión radiográfica espinal en los pacientes con espondilitis anquilosante y en los pacientes con espondiloartritis axial no radiográfica (122).	1b
Ser fumador se asocia de forma independiente con la aparición más temprana del dolor lumbar inflamatorio, mayor actividad de la enfermedad, mayor inflamación axial en la resonancia, peor capacidad funcional y peor calidad de vida en los pacientes con espondiloartritis axial de reciente comienzo (123, 124).	4
En pacientes con espondilitis anquilosante, el hábito tabáquico se asocia con progresión de la incapacidad funcional (125).	2b

Recomendaciones

Se recomienda instar a los pacientes fumadores con espondiloartritis axial para que abandonen el hábito tabáquico desde el momento del diagnóstico. (Recomendación de grado C).

En los últimos años se ha investigado sobre factores pronósticos de los pacientes con espondilitis anquilosante y, en especial, en identificar cuáles de ellos influyen en un peor pronóstico radiográfico y de capacidad funcional. Entre los factores que se han implicado, diversos estudios han señalado al tabaco como un factor independiente de mal pronóstico. Aun así los estudios no son homogéneos y son muchas las preguntas que se plantean. Entre ellas es interesante saber si la influencia del hábito tabáquico es clínicamente relevante tanto en la progresión radiográfica y funcional ya mencionadas, como en la presencia de sinovitis o entesitis activas, y también si afecta a otros desenlaces ligados con la actividad de la enfermedad como el BASDAI, ASDAS, PCR, respuesta a los tratamientos administrados, entre otros. Por tanto, es muy importante que los clínicos dispongan de evidencia científica sobre qué influencia tiene el tabaco en las manifestaciones clínicas de la espondiloartritis axial.

Calidad de la evidencia

Un estudio transversal, evalúa el efecto del tabaquismo en 606 pacientes con EA. Las puntuaciones de BASFI, dolor NRS, ASQoL y los 4 dominios del EASi-QoL (función física, actividad de la enfermedad, bienestar emocional, participación social) fueron significativamente mayores en el grupo de pacientes que habían fumado en alguna ocasión en comparación con los que no habían fumado nunca. Los autores concluyen que el tabaco tiene una asociación dosis dependiente con la gravedad de la enfermedad en los pacientes con EA. Los pacientes fumadores activos tienen una mayor actividad de la enfermedad y peor capacidad funcional y calidad de vida, independientemente de la edad, sexo, duración de la enfermedad y situación social (124). **(Nivel de evidencia 4).**

Un estudio longitudinal prospectivo, trata de identificar las características, según criterios de Nueva York, que predicen la tasa de progresión de la discapacidad funcional medida por HAQ-S a 5 años, de 241 pacientes con EA. Los pacientes se clasificaron como fumadores o no fumadores, pero no se evaluó la intensidad del tabaquismo. Sólo la edad, el hábito tabáquico, ISEL score y la frecuencia de realización de ejercicios de columna, se asociaron de forma significativa e independiente con la tasa de progresión del HAQ-S en el análisis multivariante, que aumentó 0,025 unidades/año (IC95% 0,0071 a 0,0429, p=0,007) en los pacientes fumadores en comparación con los no fumadores. Para evaluar si había predictores adicionales de progresión de la discapacidad funcional en pacientes con EA de reciente comienzo, se seleccionaron los que tuvieran una espondilitis anquilosante de menos de 10 años de evolución en el momento de entrar en el estudio (n= 58). La tasa de progresión del HAQ-S aumentaba 0,0545 unidades/año en los pacientes fumadores en comparación con los no fumadores (p=0,004). Los

autores concluyen que el tabaco se asocia con progresión de la discapacidad funcional independientemente de la edad, y de otros factores como el nivel educacional, la comorbilidad y la frecuencia de realización de ejercicio. También se asocia con la progresión de la discapacidad funcional en pacientes con EA de menos de diez años de evolución (125). **(Nivel de evidencia 2b).**

Un estudio observacional longitudinal, de dos años de seguimiento, evalúa la tasa de progresión y los predictores de progresión radiográfica espinal en 95 pacientes con EspAax-nr y 115 pacientes con EA. Los parámetros que se asociaron de forma independiente con la progresión radiográfica (mSASSS ≥ 2) fueron: la presencia basal de sindesmofitos, niveles elevados de VSG, concentraciones elevadas de PCR y el tabaquismo activo. Los mismos parámetros, excepto el tabaquismo activo, se asociaron con la aparición de nuevos sindesmofitos, y/o progresión de los ya existentes. En el tabaquismo activo, la diferencia (fumador activo en comparación con no fumador) no fue significativa. Los autores concluyen que el tabaquismo activo se asocia de forma independiente con la progresión radiográfica espinal en los pacientes con espondilitis anquilosante y en los pacientes con espondiloartritis axial no radiográfica precoz (122). **(Nivel de evidencia 1b).**

Un análisis transversal de la cohorte multicéntrica francesa (DESIR) de 647 pacientes evaluó la asociación del tabaquismo activo con desenlaces clínicos, funcionales y daño estructural en los pacientes con EspAax de reciente comienzo. Se recogió únicamente si los pacientes eran o no fumadores, sin tener en cuenta la cantidad de paquetes de tabaco-año. El tabaquismo activo, se asoció independientemente con la aparición más temprana del dolor lumbar inflamatorio en el análisis multivariante; también lo hizo con el ASDAS-PCR, BASDAI y BASFI (variables dependientes). La asociación entre el tabaco y el HAQ-AS obtenida en el análisis univariante, se perdió en el multivariante. En cuanto a la calidad de vida, ser fumador se asoció positivamente, e independientemente de otros factores, con la puntuación del Euro-Qol y negativamente con las puntuaciones del componente mental y físico. También con la existencia de lesiones inflamatorias en la columna y en las sacroilíacas en la resonancia magnética y con la presencia de lesiones estructurales. Por último, el tabaco se asoció de forma independiente con el mSASSS, pero no con la sacroilitis radiográfica. Los autores concluyen que ser fumador se asocia de forma independiente con la aparición más temprana del dolor lumbar inflamatorio, mayor actividad de la enfermedad, mayor inflamación axial en la resonancia, mayor daño estructural axial en la resonancia y en las radiografías, peor capacidad funcional y peor calidad de vida en los pacientes con espondiloartritis axial de reciente comienzo (123). **(Nivel de evidencia 4).**

Además de los estudios descritos se identificaron otros que quedaron excluidos de la tabla resumen de la evidencia por algunas de sus limitaciones metodológicas. En todos ellos se evalúa si el tabaquismo puede considerarse un factor de riesgo asociado o ser predictor de actividad de la enfermedad, capacidad funcional o movilidad en pacientes con EA. Algunas de sus limitaciones se deben al pequeño tamaño de los estudios, a que los exfumadores son incluidos en el mismo grupo que los fumadores activos, a que no se puede establecer cuánto de la variación de las limitaciones funcionales puede deberse a diferencias en la actividad de la enfermedad o el tratamiento y a que no se tienen en cuenta otros posibles factores de confusión como la realización de ejercicio o el nivel educacional. No obstante se considera útil resumir la información que aportan para orientar a los miembros del GEG en la formulación de las recomendaciones. Aunque la mayoría son estudios transversales, hay alguno de cohortes. Los principales resultados se describen a continuación:

- El hábito tabáquico es un factor de riesgo que se asoció de forma significativa con el BASFI y el HAQ-S (126-128). También se encuentran datos de asociaciones significativas con las puntuaciones de la expansión torácica, Schöber lumbar modificado, distancia occipucio-pared, distancia mentón-manubrio esternal y capacidad vital forzada (126, 129); con la rigidez matutina, índice de entesitis, distancia dedos-suelo, movilidad total de la columna, afectación radiográfica, capacidad funcional (índice de Dougados) (129). **(Nivel de evidencia 4).**
- Los fumadores activos tenían significativamente peores puntuaciones de EVA y VGP (126, 127). Así mismo, la calidad de vida (ASQoL) y la actividad de la enfermedad (BASDAI) eran peores en el grupo de pacientes fumadores activos (126, 127, 130, 131). (Nivel de evidencia 4).

- Ser fumador activo es una de las variables que se asociaron de forma significativa e independiente con el daño radiográfico grave (percentil 75 BASRI-s/duración de EA) (132). **(Nivel de evidencia 4)**.
- La movilidad (BASMI) fue peor en el grupo de pacientes fumadores activos en comparación con los no fumadores (130). **(Nivel de evidencia 4)**.
- La anquilosis fue significativamente más frecuente en el grupo de pacientes fumadores activos (130). **(Nivel de evidencia 4)**.
- En los pacientes fumadores, la intensidad del tabaquismo (nº cigarrillos/día por años de tabaquismo) se correlacionó significativamente con BASFI, rotación cervical, distancia dedos-suelo y distancia occipucio-pared (133). También se muestra una asociación significativa entre la intensidad y una puntuación peor del BASDAI, ASQoL y BASMI (130). Los pacientes con una historia de >20 paquetes de cigarrillos/año, tenían menos probabilidad de encontrarse en el grupo de menor daño radiográfico (132). Además el nº de paquetes de cigarrillos/año fue significativamente mayor en el grupo de pacientes con anquilosis radiográfica en comparación con el grupo de pacientes con sacroilitis mínima y moderada (130). **(Nivel de evidencia 4)**.
- La duración del tabaquismo (edad de inicio, años de duración) también se correlacionó de forma significativa con BASFI, distancia dedos-suelo y distancia occipucio-pared (133). **(Nivel de evidencia 4)**.
- En análisis multivariantes, los pacientes fumadores tuvieron puntuaciones mayores de VSG, PCR, distancia occipucio-pared y distancia dedos-suelo (133), BASFI y HAQ-S (128). También tuvieron valores menores del BASDAI, peor calidad de vida (ASQoL) y peor EVA y VGP (126, 127) o de Schöber modificado, flexión lateral lumbar y expansión torácica (133). **(Nivel de evidencia 4)**.
- Cuando se analizó de forma independiente el grupo de pacientes exfumadores, las puntuaciones obtenidas de BASFI y HAQ fueron similares a las del grupo de pacientes no fumadores (127, 128, 130). **(Nivel de evidencia 4)**.

En resumen, estos estudios indican que el tabaquismo activo fue la variable predictora más consistente de peor desenlace de la EspAax. Ser fumador activo se asocia con una actividad mayor de la enfermedad, peor capacidad funcional y afecta negativamente a la calidad de vida de los pacientes, lo que se traduce, en definitiva, en un peor pronóstico de la enfermedad.

Al formular las recomendaciones el GEG ha tenido presente la consistencia de los resultados de los distintos estudios identificados, que van en la misma dirección en cuanto a la influencia del hábito tabáquico sobre la enfermedad. Se ha considerado la relevancia y el impacto clínico que la instauración de la recomendación tendría. En cuanto a la aplicabilidad y posibilidad de generalización, los expertos consideran que en España los programas de salud, tanto de Asistencia Primaria como Especializada, cuentan con recursos para que el paciente participe en programas de deshabituación tabáquica, por lo que los resultados de los estudios identificados serían fáciles y útiles de aplicar en los pacientes de nuestro sistema sanitario.

Bibliografía.

- (1) Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis and rheumatism*. 1984;27(4):361-8.
- (13) Juanola Roura X, Zarco Montejo P, Sanz Sanz J, Munoz Fernandez S, Mulero Mendoza J, Linares Ferrando LF, et al. [Consensus Statement of the Spanish Society of Rheumatology on the management of biologic therapies in spondyloarthritis except for psoriatic arthritis]. *Reumatología clínica*. 2011;7(2):113-23.
- (38) Brodszky V, Balint P, Geher P, Hodinka L, Horvath G, Koo E, et al. Disease burden of psoriatic arthritis compared to rheumatoid arthritis, Hungarian experiment. *Rheumatology international*. 2009;30(2):199-205.
- (39) Kobelt G, Sobocki P, Mulero J, Gratacos J, Pocovi A, Collantes-Estevez E. The burden of ankylosing

spondylitis in Spain. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2008;11(3):408-15.

(55) Cinar M, Dinc A, Simsek I, Erdem H, Koc B, Pay S, et al. Evaluation of the short-term efficacy of NSAIDs on patients with active ankylosing spondylitis in daily practice: a 3-month, longitudinal, observational study. *Rheumatology international*. 2010;30(3):331-40.

(56) Haibel H, Rudwaleit M, Listing J, Heldmann F, Wong RL, Kupper H, et al. Efficacy of adalimumab in the treatment of axial spondylarthritis without radiographically defined sacroiliitis: results of a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial followed by an open-label extension up to week fifty-two. *Arthritis and rheumatism*. 2008;58(7):1981-91.

(57) Lord PA, Farragher TM, Lunt M, Watson KD, Symmons DP, Hyrich KL. Predictors of response to anti-TNF therapy in ankylosing spondylitis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2010;49(3):563-70.

(58) Rudwaleit M, Listing J, Brandt J, Braun J, Sieper J. Prediction of a major clinical response (BASDAI 50) to tumour necrosis factor alpha blockers in ankylosing spondylitis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2004;63(6):665-70.

(59) Rudwaleit M, Schwarzlose S, Hilgert ES, Listing J, Braun J, Sieper J. MRI in predicting a major clinical response to anti-tumour necrosis factor treatment in ankylosing spondylitis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2008;67(9):1276-81.

(60) Weiss A, Song IH, Haibel H, Listing J, Sieper J. Good correlation between changes in objective and subjective signs of inflammation in patients with short- but not long duration of axial spondyloarthritis treated with tumor necrosis factor-blockers. *Arthritis research & therapy*. 2014;16(1):R35.

(61) Finckh A, Liang MH, van Herckenrode CM, de Pablo P. Long-term impact of early treatment on radiographic progression in rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Arthritis and rheumatism*. 2006;55(6):864-72.

(62) Kyburz D, Gabay C, Michel BA, Finckh A. The long-term impact of early treatment of rheumatoid arthritis on radiographic progression: a population-based cohort study. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2011;50(6):1106-10.

(63) Nell VP, Machold KP, Eberl G, Stamm TA, Uffmann M, Smolen JS. Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2004;43(7):906-14.

(64) van der Linden MP, le Cessie S, Raza K, van der Woude D, Knevel R, Huizinga TW, et al. Long-term impact of delay in assessment of patients with early arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 2010;62(12):3537-46.

(65) van Nies JA, Tsonaka R, Gaujoux-Viala C, Fautrel B, van der Helm-van Mil AH. Evaluating relationships between symptom duration and persistence of rheumatoid arthritis: does a window of opportunity exist? Results on the Leiden Early Arthritis Clinic and ESPOIR cohorts. *Annals of the rheumatic diseases*. 2015;74(5):806-12.

(66) Collantes E, Zarco P, Munoz E, Juanola X, Mulero J, Fernandez-Sueiro JL, et al. Disease pattern of spondyloarthropathies in Spain: description of the first national registry (REGISPONSER) extended report. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2007;46(8):1309-15.

(67) Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Mease PJ, Maksymowych WP, Brown MA, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: results of a randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1). *Annals of the rheumatic diseases*. 2013;72(6):815-22.

(68) Juanola Roura X, Collantes Estevez E, Leon Vazquez F, Torres Villamor A, Garcia Yebenes MJ, Queiro Silva R,

et al. Recommendations for the detection, study and referral of inflammatory low-back pain in primary care. *Reumatologia clinica*. 2015;11(2):90-8.

(69) Ash ZR, Barkham N, McGonagle D, Hensor E, Emery P, Marzo-Ortega H. Long term results of a remission induction approach to early axial spondyloarthritis: Still looking for the window of opportunity. *Arthritis and rheumatism*. 2011;63(10).

(70) Baraliakos X, Koenig A, Jones H, Szumski A, Collier D, Bananis E. AB0861 Relationship between disease duration and treatment response in patients with ankylosing spondylitis (AS). *Annals of the rheumatic diseases*. 2013;71(Suppl 3):687.

(71) Ash Z, Gaujoux-Viala C, Gossec L, Hensor EM, FitzGerald O, Winthrop K, et al. A systematic literature review of drug therapies for the treatment of psoriatic arthritis: current evidence and meta-analysis informing the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2012;71(3):319-26.

(72) Barkham N, Keen HI, Coates LC, O'Connor P, Hensor E, Fraser AD, et al. Clinical and imaging efficacy of infliximab in HLA-B27-Positive patients with magnetic resonance imaging-determined early sacroiliitis. *Arthritis and rheumatism*. 2009;60(4):946-54.

(73) Callhoff J, Sieper J, Weiss A, Zink A, Listing J. Efficacy of TNFalpha blockers in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014.

(74) Dougados M, Van Der Heijde D, Sieper J, Braun J, Maksymowych WP, Citera G, et al. Symptomatic efficacy of etanercept and its effects on objective signs of inflammation in early nonradiographic axial spondyloarthritis: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis and Rheumatology*. 2014;66(8):2091-102.

(75) Landewe R, Braun J, Deodhar A, Dougados M, Maksymowych WP, Mease PJ, et al. Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebo-controlled Phase 3 study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(1):39-47.

(76) Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Maksymowych WP, Scott BB, Boice JA, et al. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, 16-Week Study of Subcutaneous Golimumab in Patients With Active Non-radiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis & rheumatology*. 2015;67(10):2702-12.

(77) Lekpa FK, Poulain C, Wendling D, Soubrier M, De Bandt M, Berthelot JM, et al. Is IL-6 an appropriate target to treat spondyloarthritis patients refractory to anti-TNF therapy? A multicentre retrospective observational study. *Arthritis research & therapy*. 2012;14(2):R53.

(78) Rudwaleit M, Landewe R, van der Heijde D, Listing J, Brandt J, Braun J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. *Annals of the rheumatic diseases*. 2009;68(6):770-6.

(79) Dougados M, d'Agostino MA, Benessiano J, Berenbaum F, Breban M, Claudepierre P, et al. The DESIR cohort: a 10-year follow-up of early inflammatory back pain in France: study design and baseline characteristics of the 708 recruited patients. *Joint, bone, spine : revue du rhumatisme*. 2011;78(6):598-603.

(80) Kiltz U, Baraliakos X, Karakostas P, Igelmann M, Kalthoff L, Klink C, et al. Do patients with non-radiographic axial spondylarthritis differ from patients with ankylosing spondylitis? *Arthritis care & research*. 2012;64(9):1415-22.

(81) Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X, Listing J, Marker-Hermann E, Zeidler H, et al. The early disease stage in axial spondylarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Arthritis and rheumatism*. 2009;60(3):717-27.

- (82) Rudwaleit M, Khan MA, Sieper J. The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: do we need new criteria? *Arthritis and rheumatism*. 2005;52(4):1000-8.
- (83) van den Berg R, de Hooge M, van Gaalen F, Reijnen M, Huizinga T, van der Heijde D. Percentage of patients with spondyloarthritis in patients referred because of chronic back pain and performance of classification criteria: experience from the Spondyloarthritis Caught Early (SPACE) cohort. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2013;52(8):1492-9.
- (84) van der Heijde D, Sieper J, Maksymowych WP, Dougados M, Burgos-Vargas R, Landewe R, et al. 2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2011;70(6):905-8.
- (85) Escalas C, Trijau S, Dougados M. Evaluation of the treatment effect of NSAIDs/TNF blockers according to different domains in ankylosing spondylitis: results of a meta-analysis. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2010;49(7):1317-25.
- (86) Machado MA, Barbosa MM, Almeida AM, de Araujo VE, Kakehasi AM, Andrade EI, et al. Treatment of ankylosing spondylitis with TNF blockers: a meta-analysis. *Rheumatology international*. 2013;33(9):2199-213.
- (87) Baraliakos X, Haibel H, Listing J, Sieper J, Braun J. Continuous long-term anti-TNF therapy does not lead to an increase in the rate of new bone formation over 8 years in patients with ankylosing spondylitis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(4):710-5.
- (88) Haroon N, Inman RD, Learch TJ, Weisman MH, Lee M, Rahbar MH, et al. The impact of tumor necrosis factor alpha inhibitors on radiographic progression in ankylosing spondylitis. *Arthritis and rheumatism*. 2013;65(10):2645-54.
- (89) Baeten D, Baraliakos X, Braun J, Sieper J, Emery P, van der Heijde D, et al. Anti-interleukin-17A monoclonal antibody secukinumab in treatment of ankylosing spondylitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2013;382(9906):1705-13.
- (90) Poddubnyy D, Hermann KG, Callhoff J, Listing J, Sieper J. Ustekinumab for the treatment of patients with active ankylosing spondylitis: results of a 28-week, prospective, open-label, proof-of-concept study (TOPAS). *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(5):817-23.
- (91) Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis and rheumatism*. 1991;34(10):1218-27.
- (92) De La Mata J, Maese J, Martinez JA, Rosario P, Loza E. Current evidence of the management of undifferentiated spondyloarthritis: a systematic literature review. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2011;40(5):421-9, 9.e1-3.
- (93) Calin A, Porta J, Fries JF, Schurman DJ. Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis. *Jama*. 1977;237(24):2613-4.
- (94) Sieper J, Landewe R, Rudwaleit M, van der Heijde D, Dougados M, Mease PJ, et al. Effect of certolizumab pegol over ninety-six weeks in patients with axial spondyloarthritis: results from a phase III randomized trial. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)*. 2015;67(3):668-77.
- (95) Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, Akkoc N, Brandt J, Chou CT, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Annals of the rheumatic diseases*. 2011;70(1):25-31.

- (96) Baraliakos X, Listing J, Brandt J, Zink A, Alten R, Burmester G, et al. Clinical response to discontinuation of anti-TNF therapy in patients with ankylosing spondylitis after 3 years of continuous treatment with infliximab. *Arthritis research & therapy*. 2005;7(3):R439-44.
- (97) Brandt J, Khariouzov A, Listing J, Haibel H, Sorensen H, Grassnickel L, et al. Six-month results of a double-blind, placebo-controlled trial of etanercept treatment in patients with active ankylosing spondylitis. *Arthritis and rheumatism*. 2003;48(6):1667-75.
- (98) Deng X, Zhang J, Zhang J, Huang F. Thalidomide reduces recurrence of ankylosing spondylitis in patients following discontinuation of etanercept. *Rheumatology international*. 2013;33(6):1409-13.
- (99) Haibel H, Heldmann F, Braun J, Listing J, Kupper H, Sieper J. Long-term efficacy of adalimumab after drug withdrawal and retreatment in patients with active non-radiographically evident axial spondyloarthritis who experience a flare. *Arthritis and rheumatism*. 2013;65(8):2211-3.
- (100) Song IH, Althoff CE, Haibel H, Hermann KG, Poddubnyy D, Listing J, et al. Frequency and duration of drug-free remission after 1 year of treatment with etanercept versus sulfasalazine in early axial spondyloarthritis: 2 year data of the ESTHER trial. *Annals of the rheumatic diseases* [Internet]. 2012; 71(7):[1212-5 pp.]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/794/CN-00880794/frame.html>.
- (101) Borrás-Blasco J, Gracia-Perez A, Rosique-Robles JD, Castera ME, Abad FJ. Clinical and economic impact of the use of etanercept 25 mg once weekly in rheumatoid arthritis, psoriatic arthropathy and ankylosing spondylitis patients. *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2014;14(2):145-50.
- (102) Cantini F, Niccoli L, Cassara E, Kaloudi O, Nannini C. 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* [Internet]. 2013; 7(1):[1-6 pp.]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/769/CN-00912769/frame.html>.
- (103) De Stefano R, Frati E, De Quattro D, Menza L, Manganelli S. Low doses of etanercept can be effective to maintain remission in ankylosing spondylitis patients. *Clinical rheumatology*. 2014;33(5):707-11.
- (104) Lee J, Noh JW, Hwang JW, Oh JM, Kim H, Ahn JK, et al. Extended dosing of etanercept 25 mg can be effective in patients with ankylosing spondylitis: a retrospective analysis. *Clinical rheumatology*. 2010;29(10):1149-54.
- (105) 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 of Inflammation*. 2013;2013.
- (106) Navarro-Compan V, Moreira V, Ariza-Ariza 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. *Clinical rheumatology*. 2011;30(7):993-6.
- (107) 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. *The Journal of rheumatology*. 2012;39(7):1418-23.
- (108) Zavada J, Uher M, Sisol 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. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014.
- (109) Braun J, van der Horst-Bruinsma IE, Huang F, Burgos-Vargas R, Vlahos B, Koenig AS, et al. Clinical efficacy

and safety of etanercept versus sulfasalazine in patients with ankylosing spondylitis: a randomized, double-blind trial. *Arthritis and rheumatism*. 2011;63(6):1543-51.

(110) Sieper J, Koenig A, Baumgartner S, Wishneski C, Foehl J, Vlahos B, et al. Analysis of uveitis rates across all etanercept ankylosing spondylitis clinical trials. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010;69(1):226-9.

(111) Zochling J, Maxwell L, Beardmore J, Boonen A. TNF-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]*. 2005; (3). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005468/abstract>.

(112) O'Dwyer T, O'Shea F, Wilson F. Exercise therapy for spondyloarthritis: a systematic review. *Rheumatology international*. 2014;34(7):887-902.

(113) Giannotti E, Trainito S, Arioli G, Rucco V, Masiero S. Effects of physical therapy for the management of patients with ankylosing spondylitis in the biological era. *Clinical rheumatology*. 2014;33(9):1217-30.

(114) Laskowski ER, Lexell J. Exercise and sports for health promotion, disease, and disability. *Physical Medicine & Rehabilitation* 2012;4(11):795-6.

(115) Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, Boehm H, Burgos-Vargas R, Collantes-Estevez E, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2011;70(6):896-904.

(116) Chodzko-Zajko WJ, Proctor DN, Fiatarone Singh MA, Minson CT, Nigg CR, Salem GJ, et al. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and physical activity for older adults. *Medicine and science in sports and exercise*. 2009;41(7):1510-30.

(117) Dagfinrud H, Kvien TK, Hagen KB. Physiotherapy interventions for ankylosing spondylitis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2008(1):Cd002822.

(118) Uhrin Z, Kuzis S, Ward MM. Exercise and changes in health status in patients with ankylosing spondylitis. *Archives of internal medicine*. 2000;160(19):2969-75.

(119) Cooksey R, Brophy S, Husain MJ, Irvine E, Davies H, Siebert S. The information needs of people living with ankylosing spondylitis: a questionnaire survey. *BMC musculoskeletal disorders*. 2012;13:243.

(120) Papagoras C, Markatseli TE, Saougou I, Alamanos Y, Zikou AK, Voulgari PV, et al. Cardiovascular risk profile in patients with spondyloarthritis. *Joint, bone, spine : revue du rhumatisme*. 2014;81(1):57-63.

(121) Passalent LA, Soever LJ, O'Shea FD, Inman RD. Exercise in ankylosing spondylitis: discrepancies between recommendations and reality. *The Journal of rheumatology*. 2010;37(4):835-41.

(122) Poddubnyy D, Haibel H, Listing J, Marker-Hermann E, Zeidler H, Braun J, et al. Baseline radiographic damage, elevated acute-phase reactant levels, and cigarette smoking status predict spinal radiographic progression in early axial spondylarthritis. *Arthritis and rheumatism*. 2012;64(5):1388-98.

(123) Chung HY, Machado P, van der Heijde D, D'Agostino MA, Dougados M. Smokers in early axial spondyloarthritis have earlier disease onset, more disease activity, inflammation and damage, and poorer function and health-related quality of life: results from the DESIR cohort. *Annals of the rheumatic diseases*. 2012;71(6):809-16.

(124) Matthey DL, Dawson SR, Healey EL, Packham JC. Relationship between smoking and patient-reported measures of disease outcome in ankylosing spondylitis. *The Journal of rheumatology*. 2011;38(12):2608-15.

- (125) Ward MM. Predictors of the progression of functional disability in patients with ankylosing spondylitis. *The Journal of rheumatology*. 2002;29(7):1420-5.
- (126) Kaan U, Ferda O. Evaluation of clinical activity and functional impairment in smokers with ankylosing spondylitis. *Rheumatology international*. 2005;25(5):357-60.
- (127) Reed MD, Dharmage S, Boers A, Martin BJ, Buchanan RR, Schachna L. Ankylosing spondylitis: an Australian experience. *Internal medicine journal*. 2008;38(5):321-7.
- (128) Ward MM, Weisman MH, Davis JC, Jr., Reveille JD. Risk factors for functional limitations in patients with long-standing ankylosing spondylitis. *Arthritis and rheumatism*. 2005;53(5):710-7.
- (129) Aaverns HL, Oxtoby J, Taylor HG, Jones PW, Dziedzic K, Dawes PT. Smoking and outcome in ankylosing spondylitis. *Scandinavian journal of rheumatology*. 1996;25(3):138-42.
- (130) Fallahi S, Jamshidi AR, Gharibdoost F, Mahmoudi M, Ahmadzadeh N, Nicknam MH. The correlation between pack-years of smoking and disease activity, quality of life, spinal mobility, and sacroiliitis grading in patients with ankylosing spondylitis. *Turkish Journal of Rheumatology*. 2013;28(3):181-8.
- (131) Bodur H, Ataman S, Rezvani A, Bugdayci DS, Cevik R, Birtane M, et al. Quality of life and related variables in patients with ankylosing spondylitis. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2011;20(4):543-9.
- (132) Ward MM, Hendrey MR, Malley JD, Leach TJ, Davis JC, Jr., Reveille JD, et al. Clinical and immunogenetic prognostic factors for radiographic severity in ankylosing spondylitis. *Arthritis and rheumatism*. 2009;61(7):859-66.
- (133) Chen CH, Chen HA, Lu CL, Liao HT, Liu CH, Tsai CY, et al. Association of cigarette smoking with Chinese ankylosing spondylitis patients in Taiwan: a poor disease outcome in systemic inflammation, functional ability, and physical mobility. *Clinical rheumatology*. 2013;32(5):659-63.