



UNIVERSIDAD DE JAÉN
Facultad de Ciencias de la Salud

Trabajo Fin de Grado

Golimumab en la
espondilitis anquilosante.
Revisión sistemática.

Alumno: López Rosa, Juan Jesús

Tutor: Prof. D. Cobo Molinos, Jesús

Dpto: Ciencias de la Salud

Mayo, 2015

ÍNDICE

1. RESUMEN	1
2. ABSTRACT	2
3. INTRODUCCIÓN	3
3.1. LA COLUMNA VERTEBRAL	3
3.2. ORIGEN DE LA ESPONDILITIS ANQUILOSANTE	4
3.3. DIAGNOSTICO DE LA ENFERMEDAD	5
3.4. EVALUACIÓN CLÍNICA.....	6
3.5. TRATAMIENTO	8
3.6. JUSTIFICACIÓN	10
3.7. OBJETIVO	10
4. MATERIALES Y MÉTODOS.....	11
4.1. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	11
4.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN	11
4.3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	11
4.4. EVALUACIÓN DE CALIDAD	12
5. RESULTADOS	13
6. DISCUSIÓN	15
6.1. EFICACIA Y SEGURIDAD	15
6.2. PERTURBACIÓN DEL SUEÑO.....	17
6.3. MARCADORES SÉRICOS	19
6.4. INFLAMACIÓN ESPINAL EN LA MRI	19
6.5. PROGRESIÓN RADIOGRÁFICA	21
7. CONCLUSIÓN.....	23
8. TABLAS E IMÁGENES	24
9. BIBLIOGRAFÍA	29

1. RESUMEN

Introducción La espondilitis anquilosante (EA) es una enfermedad reumática inflamatoria de evolución crónica que afecta fundamentalmente al esqueleto axial (tórax, columna vertebral y pelvis), siendo la presencia de sacroileítis el hallazgo radiológico característico. El objetivo de los tratamientos actuales, consiste en una reducción al mínimo de la actividad inflamatoria de la enfermedad, que mejore los signos y síntomas como inflamación articular, dolor, rigidez, y preserve la capacidad funcional manteniendo la calidad de vida del paciente.

Material y métodos: Se realizó una búsqueda bibliográfica de la literatura científica existente en las bases de datos Medline, PEDro, Cochrane, ScienceDirect y SCOPUS. Se incluyeron los ensayos clínicos aleatorizados con un máximo de 10 años de antigüedad disponibles a texto completo en lengua inglesa o española con una puntuación de al menos 5 en la escala PEDro.

Resultados: Se encontraron un total de 136 artículos de los cuales seis cumplieron con los criterios de elegibilidad y formaron parte de la presente revisión sistemática. En estos artículos, se evalúa el efecto de la terapia con golimumab en pacientes con espondilitis anquilosante, analizando las variables de: eficacia-seguridad, perturbación del sueño, marcadores séricos, imágenes de resonancias magnéticas y progresión radiográfica.

Conclusiones: La terapia con golimumab en pacientes con espondilitis anquilosante parece ser eficaz en la reducción de los signos y síntomas, y la perturbación del sueño. Además de ser efectiva, en la modulación de los marcadores séricos, la inflamación espinal, y en la progresión radiográfica. La eficacia parece mantenerse en el tiempo, consiguiéndose el mayor porcentaje de mejora tras las primeras 24 semanas.

Palabras Claves: golimumab, espondilitis anquilosante.

2. ABSTRACT

Introduction: Ankylosing spondylitis (AS) is a chronic course inflammatory rheumatic disease that primarily affects the axial skeleton (thorax, spine and pelvis), the presence of sacroiliitis the characteristic radiographic finding. The aim of current treatments is to minimize the inflammatory disease activity, improve the signs and symptoms such as joint swelling, pain, stiffness, and preserve the functional capacity while maintaining the quality of life of patients.

Methods: A literature research was conducted in Medline, PEDro, Cochrane, ScienceDirect and SCOPUS database. This study included Randomized clinical trials with more than 10 years old and available in full text in English or Spanish with a score of at least 5 on the PEDro scale.

Results: A total of 136 items of which six met the eligibility criteria and were part of this systematic review found. In these articles, the effect of therapy is evaluated golimumab in patients with ankylosing spondylitis, analyzing variables: efficacy-safety, sleep disturbance, serum markers, images of MRI and radiographic progression.

Conclusions: Golimumab therapy in patients with ankylosing spondylitis appears to be effective in reducing the signs and symptoms, and sleep disturbance. Further, to be effective, in modulating serum markers, spinal inflammation, and radiographic progression. The efficacy appears to be maintained over time, achieving the highest percentage of improvement after the first 24 weeks.

Keywords: golimumab, ankylosing spondylitis.

3. INTRODUCCIÓN

La espondilitis anquilosante es una enfermedad crónica que afecta básicamente a las articulaciones de la columna vertebral y pertenece a la familia de las espondiloartropatías, llegando a ser la más común con un 61% de pacientes que la padecen. Afecta principalmente al esqueleto axial, generalmente comenzando en la región sacro-ilíaca y pélvica llegando en un 3.5% de los casos a la osificación del ligamento vertebral longitudinal posterior^{1, 2, 3}.

El principal problema es que tienden a soldarse las vértebras entre sí, produciendo en el paciente una movilidad muy limitada (por eso se denomina anquilosante). Como resultado final de esta patología, se produce una pérdida de flexibilidad de la columna, quedándose esta rígida y unida. Los aspectos inmunogenéticos más relevantes son su asociación con el antígeno de histocompatibilidad HLA-B27 y la agregación familiar¹.

3.1. LA COLUMNA VERTEBRAL

La columna es un tallo longitudinal óseo, resistente y flexible, situado en la parte media y posterior del tronco, que se extiende desde la cabeza, la cual sostiene, hasta la pelvis, que la soporta⁴.

La columna vertebral del adulto consta típicamente de 33 vértebras, distribuidas en 5 regiones: 7 cervicales, 12 torácicas, 5 lumbares, 5 sacras y 4 coccígeas. Solamente se producen movimientos significativos entre las 25 vértebras superiores⁴.

Las vértebras aumentan gradualmente de tamaño a medida que la columna vertebral desciende hacia el sacro, y luego dicho tamaño va disminuyendo progresivamente hacia la punta del cóccix. Estos cambios de tamaño están relacionados con el hecho de que las vértebras soportan diferentes cantidades de peso corporal a medida que se desciende en la columna vertebral. Las vértebras alcanzan su máximo tamaño inmediatamente por encima del sacro, que transmite el peso a la cintura pélvica a nivel de las articulaciones sacroilíacas⁴.

Las 25 vértebras cervicales, torácicas, lumbares y primera sacra también se unen mediante las articulaciones cigapofisarias sinoviales, que facilitan y controlan la flexibilidad de la columna vertebral. Aunque la movilidad entre dos vértebras adyacentes es escasa, al sumarse la debida a las vértebras y a los discos intervertebrales que las unen se forma una columna vertebral flexible, aunque rígida, que protege la médula espinal a la que circunda⁴.

La columna vertebral del adulto presenta cuatro curvaturas: cervical, torácica, lumbar y sacra. Las cifosis torácica y sacra son cóncavas anteriormente, mientras que las lordosis cervical y lumbar son cóncavas posteriormente. Las curvaturas de la columna vertebral le aportan una flexibilidad adicional (elasticidad para absorber los choques) a la proporcionada por los discos intervertebrales⁴.

El rango de movimiento de la columna vertebral varía según la región y la persona. La movilidad de la columna vertebral es consecuencia principalmente de la compresibilidad y elasticidad de los discos intervertebrales. La columna vertebral puede realizar movimientos de flexión y extensión, frontales o laterales, y de rotación⁵.

3.2. ORIGEN DE LA ESPONDILITIS ANQUILOSANTE

Uno de los principales problemas del proceso diagnóstico de esta enfermedad es el retraso en el diagnóstico. Aunque no se conoce la causa por la que se produce esta enfermedad, en los últimos años se está avanzando en el conocimiento de los mecanismos que desencadenan el proceso y en el o los posibles agentes responsables⁶.

3.2.1. Síntomas de la enfermedad.

El primer síntoma que percibe la persona que tiene espondilitis anquilosante suele ser un dolor lumbar, o lo que se conoce coloquialmente como, lumbago, que se produce por la inflamación de las articulaciones sacroilíacas y vertebrales⁶. Este dolor es de tipo inflamatorio, y se manifiesta de forma insidiosa, lenta y paulatina, no pudiendo precisarse con exactitud el instante en el que comenzó el síntoma. El lumbago aparece cuando el paciente se encuentra en reposo, mejorando con la actividad física. A medida que la enfermedad avanza, se comienza a diferenciar otros signos como la sacroileítis o la fusión vertebral, debido como hemos comentado anteriormente a la calcificación de los ligamentos vertebrales⁷.

Las vértebras de la columna se van unificando, la columna en sí va perdiendo flexibilidad volviéndose rígida y se va limitando de esta forma sus movimientos. La caja torácica también puede verse afectada produciéndose dolor en la unión de la parrilla costal hacia el esternón y limitándose la expansión normal del pecho, dificultando la respiración del enfermo. La inflamación y el dolor también pueden aparecer en otras articulaciones como es el caso de caderas, hombros, rodillas o tobillos, o en las zonas donde se fijan los ligamentos y los tendones a los huesos⁸.

3.2.2. Evolución de la espondilitis anquilosante.

A nivel de columna vertebral, al ser una enfermedad crónica que evoluciona con el paso del tiempo, pueden producirse brotes o ataques inflamatorios en las articulaciones de la columna.

Progresivamente se extiende a lo largo de la columna torácica llegando incluso a la región cervical, comenzando la formación de sindesmofitos intervertebrales que en ocasiones da como resultado la clásica "columna vertebral de bambú". La formación de sindesmofitos se debe a la osificación del anillo fibroso, lo que puede llegar a comprometer el espacio intervertebral⁹. La afectación de la columna cervical aumenta con la edad y se asocia a formas más severas en lo que a estructuras y sintomatología de la enfermedad se refiere¹⁰.

Entre los periodos de ataque y ataque de la enfermedad, el paciente puede que quede sin dolor, por lo que mantendrá una actividad cotidiana normal. Generalmente el paso del tiempo juega a favor del paciente porque con la edad los brotes suelen distanciarse y ser cada vez más leves¹⁰.

Hoy en día es poco frecuente que la espondilitis anquilosante sea grave, es decir, que se suelden todas las vértebras, dejando a la persona anquilosada y rígida. Esto es debido a que en la actualidad el diagnóstico se suele hacer de forma más temprana, lo que conlleva una mayor rapidez en el inicio de los tratamientos y en las medidas rehabilitadoras¹⁰.

3.3. DIAGNOSTICO DE LA ENFERMEDAD

El diagnóstico se basa en los síntomas y en la exploración física. El diagnóstico de la espondilitis anquilosante se debe sospechar en pacientes jóvenes que presentan dolor de espalda de tipo inflamatorio. Para confirmar el diagnóstico se realizan radiografías de la pelvis y la columna vertebral, para ver los cambios que ha producido la inflamación en las sacroilíacas y las vértebras¹¹. La enfermedad se diagnostica con menos frecuencia en mujeres, ya que los síntomas axiales son menos graves. La artritis periférica puede ser lo más frecuente en las mujeres.

Las características radiológicas de la espondilitis anquilosante incluyen sacroileítis bilateral simétrica, con esclerosis inicial que termina en cambios erosivos y una anquilosis total o una fusión de las articulaciones sacroilíacas (Figura 1). Debido a la entesitis inicial, se puede

ver una tendencia a lo cuadrado en los cuerpos vertebrales. Frecuentemente se puede apreciar también la osificación del anillo fibroso, con la formación de sindesmofitos (Figura 2).

Los estudios radiográficos de la columna vertebral y de las articulaciones coxofemorales y sacroilíacas, pueden evaluarse con métodos estandarizados y reproducibles. Para la evaluación de la columna vertebral se utilizan el Bath Ankylosing Spondylitis Radiographic Index (BASRI) y la versión modificada del Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score (mSASSS). Para las sacroilíacas se utiliza el índice propuesto para el diagnóstico de la espondilitis anquilosante. En este momento, el mSASSS es el método de evaluación de la columna vertebral con mayor validez, ya que entre otras ventajas, incluye la columna cervical¹².

Aunque no existe una prueba de laboratorio para diagnosticar la espondilitis anquilosante, el gen HLA-B27 se ha encontrado presente en aproximadamente el 90 - 95 por ciento de los pacientes blancos afectados en el centro de Europa y en Norteamérica. Sin embargo, un ensayo de HLA-B27 positivo es inespecífico, debido a que el antígeno se encuentra en torno a un 8 - 10 por ciento de las personas blancas y en hasta el 2 por ciento de personas de raza negra. Además, sólo del 1 al 2 por ciento de las personas con HLA-B27 positivos desarrollan la enfermedad. Recientemente, los científicos descubrieron que dos genes más, el IL23R y el ERAP1, también conllevan un riesgo genético para la espondilitis anquilosante, confiriéndole una mayor susceptibilidad hacia la enfermedad⁹.

3.4. EVALUACIÓN CLÍNICA

3.4.1. Cuestionarios.

La importancia cada vez mayor de la práctica clínica basada en la evidencia le confiere al uso de cuestionarios una especial relevancia. Los cuestionarios de salud son instrumentos de medición, que sí se encuentran correctamente validados y poseen unas características psicométricas que garantizan su calidad, además de ser de gran utilidad para los profesionales de la salud. Existen un gran número de cuestionarios de salud destinados a la medición de todo tipo de aspectos como pueden ser: el conocimiento del estado general de salud, la presencia de una patología concreta, el nivel de satisfacción del paciente, etc.¹³. La información obtenida por los profesionales sanitarios puede resultar de gran utilidad tanto para el diagnóstico como para el diseño de un protocolo de intervención terapéutica.

Otro aspecto importante de los cuestionarios es que nos ofrecen la posibilidad de evaluar los resultados de la aplicación de una determinada intervención, así como comparar dichos resultados entre distintas poblaciones o entre distintos tratamientos. Esto supone un gran avance en la investigación ya que se trata de un elemento de fácil acceso que puede ser aplicado a los pacientes y nos aportará una valiosa información. No obstante, para que los resultados obtenidos en dichos cuestionarios sean válidos, debemos ser estrictos en su aplicación, para garantizar que se mantiene la validez y la fiabilidad de los mismos¹⁴.

En la evaluación del estado clínico de la espondilitis anquilosante se incluyen una serie de cuestionarios que determinan el estado de actividad inflamatoria, la capacidad funcional, el dolor y la calidad de vida del paciente.

3.4.2. Actividad inflamatoria

El instrumento más utilizado para medir la actividad inflamatoria de la espondilitis anquilosante es el Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)¹⁵. El BASDAI consiste en un cuestionario auto aplicado de seis preguntas relacionadas con la intensidad de la fatiga, el dolor en el esqueleto axial y en las articulaciones periféricas, la sensibilidad al presionar ciertas zonas y la rigidez durante la semana previa a su aplicación. Se evalúa a través de una escala visual analógica (EVA) o una escala numérica del 0 al 10 o de 0 a 100 mm. En general, se considera que cifras ≥ 4 o ≥ 40 mm denotan actividad de la enfermedad¹².

3.4.3. Capacidad funcional

Existen varios índices que evalúan la capacidad funcional del paciente con espondilitis anquilosante. El utilizado con mayor frecuencia es el Bath Ankylosing Spondylitis Disease Functional Index (BASFI)¹⁶, un cuestionario auto aplicado de diez preguntas relacionadas con la capacidad de la persona para llevar a cabo durante la semana previa a su aplicación, actividades de la vida diaria en las que participan tanto el esqueleto axial como articulaciones periféricas. Al igual que el BASDAI, el BASFI se evalúa con una EVA o una escala numérica de 0 a 10 o de 0 a 100 mm. El índice funcional de Dougados, es una alternativa que actualmente se encuentra en desuso¹².

3.4.4. Dolor

La intensidad del dolor se evalúa mediante dos preguntas. La primera tiene relación con la intensidad del dolor en la columna vertebral a lo largo de la última semana, y la segunda

durante la noche anterior. Para esto se utilizan una EVA o una escala numérica de 0 a 10 o 0 a 100 mm¹².

3.4.5. Calidad de vida

Se evalúa a través de instrumentos genéricos y específicos. Entre los primeros se encuentran la versión corta del Short Form-36 (SF-36)¹⁷ y el European Quality of Life (EuroQol). El más importante en el grupo de los específicos es el Health Assessment Questionnaire-Ankylosing Spondylitis (HAQ-AS). Los dos primeros se encuentran adaptados y validados en varias poblaciones¹².

3.5. TRATAMIENTO

En la actualidad no existe un tratamiento capaz de curar por completo la enfermedad. Sin embargo, el grupo ASAS y la Liga Europea Contra el Reumatismo (EULAR)¹⁸, establecieron una serie de recomendaciones basadas en una extensa revisión bibliográfica y un consenso de expertos para el tratamiento de la espondilitis anquilosante. Se incluyen técnicas tales como la higiene postural, terapia física, ejercicios, rehabilitación y participación en grupos de pacientes en cualquier etapa de la enfermedad, así como la administración de antiinflamatorios no esteroideos, todo ello con objeto de lograr una buena calidad de vida¹².

- Los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) pueden disminuir e incluso eliminar por completo la inflamación articular, aliviando de esta forma el dolor y permitiendo al paciente un reposo. Aunque estos fármacos no poseen efectos secundarios o adicción, las personas con antecedentes de úlcera de estómago o de duodeno o con problemas de riñón deberán tener más precaución con su uso¹².
- La rehabilitación permanente. La realización de ejercicios físicos reglados y ejercicios respiratorios orientados a fortalecer la espalda pueden evitar la rigidez y la pérdida de movilidad de la columna vertebral. La práctica deportiva permite también la extensión de la espalda y que se pueda mantener la movilidad de los hombros y caderas. Si queremos un ejercicio completo, la natación es el mejor ejercicio para el paciente porque con ella se ejercitan de una forma equilibrada todos los músculos y articulaciones de la espalda¹².

- En la actualidad se baraja una nueva posibilidad de tratamiento, los llamados agentes biológicos, inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). El advenimiento de los bloqueadores del TNF- α ha marcado dos épocas en el tratamiento de la espondilitis anquilosante: en la primera se encuentran las medidas terapéuticas citadas anteriormente; y en la segunda, a partir de la introducción de los anti TNF- α se cuenta con la posibilidad de modificar el curso de la enfermedad. El tratamiento con anti TNF- α se considera de primera elección en los casos en que ha fallado el tratamiento farmacológico mencionado anteriormente.

La justificación para el uso de estos inhibidores del TNF- α se basa en el principio de que el TNF- α es una citocina proinflamatoria secretada por monocitos, macrófagos, linfocitos T y células citolíticas que induce la activación de linfocitos y la producción y liberación de citocinas proinflamatorias. Los resultados de varios estudios señalan la posibilidad de que el TNF- α participe de forma relevante en la patogenia de la espondilitis anquilosante. Tanto en la membrana sinovial de las articulaciones sacroilíacas como en la de articulaciones periféricas así como en las entesis, se ha podido identificar ARN mensajero del TNF- α ¹².

Por otro lado el suero de pacientes con espondilitis anquilosante contiene concentraciones elevadas de TNF- α . Desde el punto de vista histopatológico, las células de la membrana sinovial expresan un gran número de citocinas y marcadores celulares de activación. Hecho que después del tratamiento con inhibidores del TNF- α se ha logrado revertir algunas de estas alteraciones ¹².

Después de aproximadamente quince años de uso clínico de los agentes anti-TNF, su perfil de seguridad es generalmente bien tolerado y coherente entre los diferentes agentes utilizados, entre los que se incluyen adalimumab, certolizumab, etanercept e infliximab ¹⁹.

En este estudio nos centraremos en el agente golimumab, un nuevo anticuerpo monoclonal humano anti-TNF con propiedades farmacológicas que permite una administración mensual subcutánea ²⁰. Golimumab ha sido estudiado en pacientes con artritis reumatoide ²¹ y en pacientes con artritis psoriática ²², donde varios estudios siguen en curso ²³.

3.6. JUSTIFICACIÓN

La literatura científica existente sobre la terapia de agentes biológicos anti-TNF α en enfermedades reumáticas, es extensa, y los estudios llevados a cabo hasta ahora muestran de manera significativa una buena relación seguridad-eficacia.

No obstante, la literatura científica existente sobre la terapia de golimumab en la espondilitis anquilosante es bastante reducida. Su relación eficacia-seguridad debe seguir evaluándose a corto y largo plazo con gran exhaustividad, teniendo en cuenta la proporción de pacientes que padecen o están agrupados dentro de esta patología y que no responden adecuadamente al tratamiento convencional.

3.7. OBJETIVO

El objetivo de la presente revisión sistemática se fundamenta en la necesidad de recopilar y analizar la mayor evidencia científica posible en lo referente a la terapia de golimumab como agente biológico anti-TNF α en la espondilitis anquilosante.

4. MATERIALES Y MÉTODOS

4.1. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una revisión de la literatura científica existente durante los meses de Marzo y Abril de 2015, en las bases de datos Medline, PEDro, Cochrane, ScienceDirect y SCOPUS. Los descriptores que se emplearon fueron “golimumab”, “ankylosing spondylitis”, y “espondilitis anquilosante”.

4.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Para formar parte de esta revisión los artículos debían cumplir con una serie de características:

- Tipo de estudio: ensayos clínicos aleatorizados (ECAs).
- Período de publicación: estudios publicados en los últimos 10 años.
- Tipo de intervención: cualquier tipo de pautas, que incluyan al fármaco golimumab como tratamiento, en la espondilitis anquilosante.
- Tipo de participantes: pacientes con espondilitis anquilosante activa, con independencia de la edad, sexo, duración del proceso y sintomatología.
- Idioma: deben ser artículos escritos en lengua inglesa o española.
- Open Access: los artículos deben estar disponibles a texto completo para su análisis.
- Calidad metodológica: deben tener una puntuación mínima de 5 en la escala Pedro.

4.3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Quedaron excluidos de la revisión, los estudios de casos clínicos o de cohortes, protocolos, revisiones sistemáticas y meta-análisis. Asimismo se excluyeron aquellos artículos que no se centraban en el estudio del golimumab como principal tratamiento en la espondilitis anquilosante, los publicados con anterioridad a 2005 o los no disponibles a texto completo en lengua inglesa o española.

4.4. EVALUACIÓN DE CALIDAD

Para evaluar la calidad metodológica de los ensayos clínicos seleccionados, cada artículo fue revisado según la escala de PEDro, incluyéndose en este estudio los que obtuvieron una puntuación mínima de 5 sobre 10.

La escala PEDro es un recurso muy utilizado en las investigaciones y los ensayos clínicos de intervenciones en fisioterapia, que clasifica los ensayos de la base de datos *Physiotherapy Evidence Database* o PEDro, ayudando a juzgar la calidad y la utilidad de los ensayos clínicos. Está compuesta por 11 ítems que valoran los aspectos metodológicos críticos que pueden afectar a la validez de un ensayo clínico (entre ellos el proceso de aleatorización y el de enmascaramiento). La lista de los criterios para evaluación de la calidad metodológica se muestra en la Tabla 1.

En la evaluación de la calidad metodológica mediante la escala PEDro, ninguna de las calificaciones de los seis artículos estaba en la base de datos PEDro. Los artículos^{23,24,25,26,27,28} fueron evaluados siguiendo las directrices PEDro, obteniéndose unas puntuaciones que oscilaron entre los 7 y 10 puntos, en una escala de 0 a 10 puntos (Tabla 1). La mayor parte de los estudios perdieron puntos debido a la falta de cegamiento de los evaluadores que midieron al menos un resultado clave, y a que las medidas de al menos uno de los resultados clave no fueron obtenidas en más del 85% de los sujetos inicialmente asignados a los grupos.

5. RESULTADOS

Tras la realización de la búsqueda bibliográfica se encontraron un total de 136 artículos: 81 en Pubmed, 28 en Cochrane y 27 en ScienceDirect, de los cuales quedaron un total de doce tras aplicar los criterios de elegibilidad. Se procedió a descartar aquellos que se encontraban duplicados. Se analizó el título y el resumen para ver si coincidían con la estrategia de búsqueda, tras lo que quedaron siete artículos. Finalmente se incluyeron un total de seis artículos para la presente revisión sistemática. El artículo excluido se consideró que no contenía información útil para el estudio, al tratarse de una comparación entre tres índices que medían la entesitis en la espondilitis anquilosante. (Diagrama de flujo 1).

La terapia del golimumab en los distintos artículos analizados se caracteriza por su homogeneidad. Debido a la complejidad del estudio no existe una gran variabilidad de éstos, debido en gran medida a aspectos tales como lo novedoso de este agente anti-TNF α , la población de estudio, el tiempo de seguimiento y/o las posibles reacciones adversas que pueden condicionar al paciente a retirarse del estudio. Los datos concernientes a cada estudio se encuentran descritos con detalle en la tabla 2.

Inman RD et al²³, realizaron un ensayo clínico que consistía en una inyección subcutánea de golimumab cada 4 semanas, donde se utilizó para el estudio un grupo placebo y dos grupos de golimumab (50mg y 100mg). Todo ello para comprobar la eficacia-seguridad del golimumab en pacientes con espondilitis anquilosante en 24 semanas. En dicho estudio se observó que los grupos golimumab respondieron mejor en el ASAS20 y ASAS40 frente al placebo, además de mejorar en las variables Short Form 36 Health Survey²⁹, Jenkins Sleep Evaluation Questionnaire³⁰, Bath AS Disease Activity Index, y Bath AS Functional Index. No se obtuvieron mejoras en la variable Bath AS Metrology Index^{31, 32}.

Deodhar A et al²⁴, realizaron un estudio con el objetivo de comprobar el efecto del golimumab en la perturbación del sueño en pacientes con espondilitis anquilosante. En él se cogieron los mismos grupos que en el estudio anterior. La variable medida fue Jenkins Sleep Evaluation Questionnaire³⁰, y se hizo al comienzo, en la semana 14 y en la semana 24. Se observó de manera significativa una reducción en la perturbación del sueño y una mejora relativa en la calidad de vida en los grupos que recibieron golimumab.

Braun J et al²⁵, continuaron con el estudio que empezaron Inman RD et al²³, en el que se comprobaba la eficacia-seguridad del golimumab en pacientes con espondilitis anquilosante. A diferencia del primer estudio, en éste se realizó un seguimiento de 104 semanas, y en la semana 24, los pacientes que todavía recibían placebo fueron cruzados a golimumab 50mg. La eficacia-seguridad obtenida en la semana 24 se mantuvo durante las 104 semanas, y los resultados de la seguridad del golimumab se mostraron en concordancia con el perfil de seguridad de los otros agentes inhibidores del TNF α .

Wagner C et al²⁶, llevaron a cabo un estudio cuyo objetivo era identificar la modulación de los biomarcadores séricos con el tratamiento con golimumab y su asociación clínica en pacientes con espondilitis anquilosante en un período de 14 semanas. Los grupos fueron los mismos que en el estudio de Inman RD et al²³, sólo que se procedió al análisis de los 100 primeros pacientes que fueron inscritos en éste. Se observó una mejora significativa en los grupos golimumab frente al placebo por modulación del golimumab en los marcadores reactivos en la fase aguda e inflamatoria, y dicha mejora se correlaciona con los pacientes que obtuvieron ASAS20 en comparación con los que no lo hicieron.

Braun J et al²⁷, realizaron una intervención con el objetivo de comprobar los efectos del golimumab en la inflamación espinal a través de imágenes de resonancia magnética³⁵ en pacientes con espondilitis anquilosante. Se utilizaron los grupos de su estudio anterior²⁵ en el seguimiento del golimumab en 104 semanas y se seleccionó a un total de 98 pacientes entre los tres grupos. La intervención consistió en la elección de las imágenes de resonancia magnética en el plano sagital, el escáner 1.5 T y en T1³⁶, en la semana 0, 14 y 104. Se observó de manera significativa una reducción de la inflamación espinal en las imágenes de resonancia magnéticas en ambos grupos golimumab. Dichas mejoras se correlacionan con una mejora en la actividad de la enfermedad de la espondilitis anquilosante^{33, 34} y en los niveles de la proteína C reactiva.

El mismo autor²⁸ en 2013 llevó a cabo una intervención similar en la que se realizaron radiografías laterales de la zona cervical y lumbar en las semanas 0, 104 y 208, con el objetivo de evaluar la progresión radiográfica en pacientes con espondilitis anquilosante que recibieron diferentes dosis de golimumab. Se observó que sólo los pacientes que presentaron una baja inflamación sistémica de base y no tenían sindesmofitos tenían considerablemente una menor progresión radiográfica.

6. DISCUSIÓN

Para comprender de forma adecuada las variables estudiadas en cada uno de los estudios y las escalas y pruebas que pueden explicar la eficacia de las intervenciones con golimumab en el tratamiento de la espondilitis anquilosante, es necesario estudiar con detalle los diferentes elementos que conforman un tratamiento tan complejo y novedoso como éste.

En un primer momento nos centraremos en los estudios que comparan la eficacia y seguridad del golimumab en pacientes con espondilitis anquilosante. Después pasaremos a la discusión de los diferentes subestudios en los cuales se miden diferentes variables relacionadas con dicha enfermedad tales como la perturbación del sueño, la progresión radiográfica o las imágenes de resonancia magnéticas entre otras.

6.1. EFICACIA Y SEGURIDAD

En los estudios de Inman RD et al²³ y Braun J et al²⁵ sus objetivos eran comprobar la eficacia y seguridad de la terapia con golimumab a las semanas 24 y 104 respectivamente, mediante una inyección subcutánea cada 4 semanas en pacientes con espondilitis anquilosante. Se trata del primer estudio en evaluar la eficacia y seguridad de la inyección subcutánea del golimumab en pacientes con espondilitis anquilosante.

Durante las primeras 24 semanas de estudio no se encontró una clara diferencia en la eficacia entre 50mg y 100mg entre los grupos golimumab. Lo que sí encontramos es que los resultados que corresponden con las variables, ASAS40 response, ASAS partial remission, ASAS 5/6 response, dolor de la espalda, inflamación, BASDAI y BASFI, fueron mejores de manera significativa en los grupos golimumab en comparación con el grupo placebo.

Dichas mejoras se mantuvieron durante las 104 semanas, donde se obtuvo una mayor proporción de pacientes que obtuvieron en ASAS20, ASAS40, BASDAI response, y mejoras en BASFI, BASMI, SF-36, en comparación con los que inicialmente recibieron placebo y pasaron a recibir golimumab independientemente de si el paciente tomaba de base fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad o antiinflamatorios no esteroideos.

En cuanto a la variable BASMI no existió ninguna diferencia significativa en las semanas 14 y 24. Sin embargo, sí existieron mejoras individuales en los componentes BASMI, tales como: flexión lumbar, lateroflexión lumbar y distancia intermaleolar; y una mejora en la

expansión torácica que sugirió una posible mejora en el rango de movimiento de los pacientes. El aspecto a destacar fue que en el estudio se utilizó una escala de 3 puntos para el BASMI. Recientemente se ha demostrado que esta escala es menos sensible a percibir los cambios que la escala de 11 puntos o un método lineal. Esta variable durante las 104 semanas de seguimiento mejoró en al menos 3 puntos en los pacientes que habían recibido golimumab desde el inicio de la terapia.

En lo que a los efectos adversos se refiere, en las primeras 24 semanas de estudio la infección más común fue la nasofaringitis e infección de las vías respiratorias altas y los efectos adversos graves, fueron poco comunes y ocurrieron en una proporción similar en pacientes que recibieron golimumab y en los que recibieron placebo. En general, los efectos adversos fueron más comunes en aquellos pacientes que no recibieron de base fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad en comparación con aquellos pacientes que sí recibieron dichos fármacos.

Sin embargo, a pesar de la aparente eficacia en las primeras 24 semanas de estudio, la proporción de pacientes con al menos un efecto adverso aumentó generalmente con el seguimiento del estudio durante las 104 semanas. En especial los pacientes que recibieron dosis de golimumab 100mg, los cuales tuvieron en algún punto durante el estudio uno o más de un efecto adverso grave o una infección grave (14.5%) comparándolos con los pacientes que recibieron golimumab tanto del grupo 1 como del 2 (8% y 1.4% respectivamente).

Esto nos lleva a plantearnos que si bien los pacientes que recibieron la dosis de 100mg tuvieron un mayor beneficio, aunque de una forma relativa, la posibilidad de un aumento en el riesgo de infecciones serias comparadas con la dosis de 50mg debe ser considerada.

Este incremento en la proporción de infecciones serias en pacientes que recibieron dosis de 100mg coincide con resultados de estudios previos con otros inhibidores TNF α , en los cuales los pacientes que recibieron mayores dosis de éstos también tuvieron un mayor riesgo de infecciones serias en comparación con pacientes que recibieron dosis más bajas^{10,11}.

La reacción más común en respuesta a la inyección durante todo el seguimiento del estudio fue el eritema. Aun así, se puede considerar que está dentro de las posibles reacciones adversas de la piel, puesto que el eritema es una reacción local de hipersensibilidad que se presenta en respuesta a un medicamento, una infección o una enfermedad (siendo en este caso a un medicamento), pero que en ningún momento hubo que contar con consecuencias graves.

El análisis de este estudio fue limitado, por una parte por la falta de comparación con un grupo placebo a partir de la semana 24, ya que a partir de esta semana todos recibieron dosis de golimumab. Por otra parte porque debido a la naturaleza del estudio, siendo ésta de largo plazo, aproximadamente el 19% de los pacientes discontinuaron con el tratamiento a lo largo de las 104 semanas siendo las causas más comunes la insatisfacción con los efectos terapéuticos y sus efectos adversos.

La eficacia y seguridad de estos resultados tanto en las primeras 24 semanas como en el seguimiento a medio plazo^{12, 14}, fue similar a la llevada a cabo en estudios previos con agentes anti-TNF α en la espondilitis anquilosante, en los que también se había evaluado sus perfiles de seguridad, como son el etanercept² y el adalimumab⁴, agentes que son administrados 2 veces por semana o una vez cada 2 semanas. Por tanto la dosis mensual de golimumab podría proporcionar un programa de dosificación más conveniente en comparación con estos agentes.

En la actualidad se están realizando más estudios para determinar la eficacia-seguridad del golimumab a largo plazo.

6.2. PERTURBACIÓN DEL SUEÑO

En el subestudio que realizaron Deodhar A et al²⁴ su objetivo era el de comprobar el efecto del golimumab en la perturbación del sueño en pacientes con espondilitis anquilosante. Éste fue el primer estudio en evaluar el efecto de un agente anti-TNF α en el sueño en pacientes con espondilitis anquilosante. Los pacientes seleccionados tenían una perturbación del sueño de al menos 8 días en los 30 días previos al inicio de la terapia. La variable medida fue Jenkins Sleep Evaluation Questionnaire³⁰, realizándose una evaluación en la semana 14 y otra en la semana 24.

Los resultados mostraron que los pacientes que recibieron golimumab tuvieron una significativa reducción de la perturbación del sueño después de 24 semanas en comparación con los que recibieron placebo. El efecto fue similar entre ambos grupos de golimumab.

Los pacientes que recibieron golimumab también mostraron una mejora relativa en la calidad de vida tanto en el componente físico como mental según la puntuación del SF-36 Health Survey.

Se observaron correlaciones entre mejoras en la puntuación JSEQ y mejoras en la puntuación SF-36, BASFI, dolor de espalda nocturno, BASDAI y la puntuación total del dolor. En la semana 14 un modelo de regresión múltiple demostró que las mejoras en el physical component summary (PCS), mental component summary (MCS) y dolor espinal nocturno, fueron predictores a tener en cuenta para la mejora en la puntuación JSEQ. En la semana 24 los datos mostraron que mejoras en el MCS, en la inflamación y en el dolor de espalda nocturno, fueron predictores significantes para una mejora en la puntuación JSEQ.

Sin embargo, aunque el MSC fue un predictor existente al final de la medición, la contribución de este parámetro fue débil, ya que se consideró que lo referente a los aspectos físicos de la enfermedad jugaba un papel más importante que el aspecto mental o social para la perturbación de los pacientes con espondilitis anquilosante.

Por el contrario la mejora en el dolor de espalda nocturno sí fue un importante predictor para la mejora en la perturbación del sueño en la variable JSEQ.

En estudios previos, también se evaluó la perturbación del sueño en pacientes con espondilitis anquilosante. Entre ellos, se encuentra el estudio de Hultgren et al⁴³, quienes evaluaron la perturbación del sueño en pacientes con espondilitis anquilosante usando el cuestionario Uppsala Sleep Inventory, el cual consistía en 89 preguntas relacionadas con el tema del sueño. Los resultados mostraron que la perturbación del sueño estaba íntimamente relacionada con el dolor nocturno de espalda y lo correspondiente al tiempo de sueño en la cama.

En este caso existe una concordancia entre los resultados de ambos estudios. En el estudio de Deodhar A et al²⁴ a pesar de no evaluarse en él el tiempo de sueño en la cama, sí se evaluó la variable de dolor de espalda nocturno y sus resultados también mostraron que fue un factor de predicción importante en la perturbación del sueño.

En otro reciente estudio turco de Günaydin et al⁴⁴ se evaluaba la fatiga en pacientes con espondilitis anquilosante, donde se incluían entre sus variables medidas: la actividad de la enfermedad, el HRQOL (Health Related Quality of Life) y la perturbación del sueño. En sus resultados la actividad de la enfermedad fue el factor más determinante de la fatiga. Sin embargo, este estudio discrepa con el de Deodhar A et al²⁴, ya que en él se evaluó la fatiga como una variable dependiente y la perturbación del sueño como una variable independiente y en el de Deodhar A et al²⁴, la perturbación del sueño se toma como una variable dependiente.

El estudio de Deodhar A et al²⁴ debe ser tenido en cuenta para el tratamiento de la espondilitis anquilosante, sobre todo por la medición de un aspecto imprescindible para cualquier paciente como es la calidad de vida, y en especial, del sueño.

6.3. MARCADORES SÉRICOS

En el subestudio de Wagner C et al²⁶ se quería identificar los biomarcadores séricos y su asociación clínica en pacientes con espondilitis anquilosante en 14 semanas.

Los resultados mostraron que los pacientes tratados con golimumab tuvieron cierta modulación en la fase aguda en los marcadores inflamatorios.

Se observó en los resultados una fuerte asociación entre los niveles de marcadores específicos y las mejoras en varias mediciones clínicas, tales como ASAS20, BASDAI y BASFI, en la semana 14 de tratamiento.

Un reciente estudio mostró que los pacientes con elevados niveles de CRP y con una inflamación espinal extendida detectada por imagen de resonancia magnética fueron apropiados a responder a la terapia de anti-TNF α ⁴⁵. Una mayor proporción de pacientes con una concentración elevada de CRP obtuvieron ASAS20 responses en comparación con otros con niveles más bajos de CRP. Sin embargo, los pacientes que fueron tratados con golimumab obtuvieron una mayor tasa en el ASAS20 response que los tratados con placebo, a pesar del nivel de CRP basal.

El análisis de este estudio fue limitado, por una parte por el número reducido de pacientes que participaron en el estudio, así como por el corto período de seguimiento que se realizó, siendo éste de 14 semanas.

6.4. INFLAMACIÓN ESPINAL EN LA MRI

En el subestudio que realizaron Braun J et al²⁷ su objetivo era comprobar los efectos del golimumab en la inflamación espinal a través de imágenes de resonancia magnética³⁵ en pacientes con espondilitis anquilosante. La intervención consistió en la elección de las imágenes de resonancia magnética en el plano sagital, el escáner 1.5 T y en T1³⁶, en la semana 0, 14 y 104.

Las mejoras fueron en concordancia con los beneficios clínicamente observados en el estudio de Inman RD et al²³. Se observó una débil e inconsistente relación entre la actividad en la imagen de resonancia magnética y la actividad de la enfermedad evaluada por BASDAI. Tampoco se pudo hablar de una correlación entre la actividad en la imagen de resonancia magnética y otras medidas clínicas tales como función física, dolor de espalda o rigidez matutina.

Además los datos confirman estudios previos realizados, tratados con otros agentes anti-TNF α tales como adalimumab⁴⁶, infliximab⁴⁷ o etanercept⁴⁸, en los que se evaluó los cambios en la actividad de la enfermedad visible con imágenes de resonancia magnética y donde tampoco existió correlación con los criterios clínicos más importantes como el dolor, la rigidez, la función y el ASAS20. Sin embargo, esta es la primera investigación donde se muestra que los cambios en la imagen de resonancia magnética se correlacionan de manera óptima con los nuevos ASDAS y cambios en los niveles de CRP.

Por el contrario sí se observaron correlaciones significativas entre las puntuaciones ASspiMRI-a y las concentraciones de CRP. Aunque esta relación no es sorprendente puesto que tanto la CRP como reactivo en la fase aguda como la ASspiMRI-a score como imagen que marca la inflamación espinal tienen como objetivo la medición de los indicadores inflamatorios en la espondilitis anquilosante.

En este subestudio encontramos varias limitaciones, entre las cuáles se encuentra el número relativamente pequeño de pacientes en cada grupo de tratamiento, a los cuáles hay que añadir la amplia diferencia en los grupos de tratamiento en cuanto a la duración de la enfermedad. Esto condiciona a posibles incoherencias en otros parámetros clínicos importantes, incluyendo incluso la variable ASspiMRI-a score. Además el largo número de test realizados para estos análisis puede dar lugar a falsas correlaciones.

Una limitación adicional sería la posible diferencia interobservador entre los dos lectores de las imágenes donde la calidad de las imágenes pudo jugar un papel importante. Uno de los dos lectores consideró que el 55,4% del segmento espinal, el cual abarcaba la zona cervical, torácica y lumbar, se podría calificar por su calidad de imagen como "legible, pero no óptima".

6.5. PROGRESIÓN RADIOGRÁFICA

En el subestudio realizado por el mismo autor²⁸ en 2013 se llevó a cabo una intervención en la que se realizaron radiografías laterales de la zona cervical y lumbar en las semanas 0, 104 y 208.

Sus resultados nos muestran que la progresión radiográfica observada en los grupos tratados con golimumab 50mg o 100mg permanece estable a los 2 y 4 años, lo que sugiere que no existe una aceleración de nueva formación ósea en el tiempo. Tampoco se aprecia una diferencia importante en la mSASSS entre las diferentes dosis de golimumab. Los resultados confirman que la presencia de sindesmofitos de base es un factor de predicción importante de la progresión radiográfica espinal^{49, 50}.

Según sus resultados podríamos decir que la terapia con golimumab muestra una reducción de los niveles de suero inflamatorio e inflamación espinal evaluada por la imagen de resonancia magnética (Figura 3). Sin embargo, la relación entre la inflamación espinal y la lesión mostrada en la resonancia no es clara y la falta de inhibición por parte de los agentes anti-TNF α en la progresión radiográfica sugiere que la formación ósea que se crea en la espondilitis anquilosante está al menos parcialmente dissociada de la inflamación.

Por otra parte según lo sugerido por los hallazgos de las resonancias magnéticas relacionadas con el fenómeno de la degeneración, la falta de efecto de los agentes anti-TNF α en la nueva formación ósea en pacientes con espondilitis anquilosante más avanzada puede ser debido a que esas lesiones inflamatorias se encuentren en una etapa más madura de la enfermedad donde la terapia de agentes anti-TNF α va a tener un rol muy limitado.

A pesar de los resultados de este estudio, la terapia anti-TNF α , sigue jugando un papel importante a la hora de evitar cambios estructurales e incluso inhibirlos en pacientes con espondilitis anquilosante, siempre que se administre en etapas más tempranas de la enfermedad. Sin embargo, esta hipótesis tiene que ser probada con más estudios.

El análisis de los datos radiográficos en este subestudio es limitado, principalmente por la falta de un grupo placebo más allá de las 24 semanas iniciales. Una limitación a añadir de los datos sería la falta de datos radiográficos del 8,7% de los pacientes durante los 4 años de terapia.

Señalar también que no podemos hablar de una comparación directa entre los datos obtenidos de la progresión radiográfica debido a las diferentes normas de análisis que se aplicaron, siendo observacional hasta la semana 104 y tratándose de datos extrapolados linealmente en la semana 208.

Más estudios del seguimiento a largo plazo serían necesarios para evaluar los efectos de esta terapia en la progresión radiográfica en pacientes con espondilitis anquilosante.

7. CONCLUSIÓN

Con respecto a los artículos analizados, esta revisión de la literatura sugiere que la terapia con golimumab en pacientes con espondilitis anquilosante:

Resulta ser efectiva y bien tolerada, reduciendo los signos y síntomas de estos pacientes. Los pacientes que completaron los 2 años de estudio continúan en un seguimiento hasta los 5 años para analizar los efectos del golimumab a largo plazo. No obstante, no fue posible la comparación de esta terapia con otros estudios.

Reduce la perturbación del sueño. Estudio muy importante y a tener en cuenta, puesto que le da importancia y resalta como aspecto importante la calidad de vida del paciente con espondilitis anquilosante, y especialmente, la calidad del sueño.

Modula los marcadores inflamatorios en la fase aguda, asociado esto con mejoras clínicas. Mejora la inflamación espinal en las imágenes de resonancias magnéticas.

Parece ser efectiva en la progresión radiográfica, haciendo que ésta permanezca estable siempre que se trate en etapas tempranas de la enfermedad.

El reducido número de ensayos clínicos aleatorizados hace necesario la realización de más estudios que comprueben los efectos de la terapia con golimumab en pacientes con espondilitis anquilosante y sus consecuencias a largo plazo.

8. TABLAS E IMÁGENES

Tabla 1. Calidad Metodológica según escala PEDro

Estudios	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	Puntuación escala PEDro
Inman RD, et al. 2008 ²³	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	10/10
Deodhar A, et al. 2010 ²⁴	*	*	*	*	*	*	*		*	*	*	9/10
Braun J, et al. 2011 ²⁵	*	*	*	*	*	*	*		*	*	*	9/10
Wagner C, et al. 2011 ²⁶	*			*	*	*		*	*	*	*	7/10
Braun J, et al. 2011 ²⁷	*	*	*	*	*	*		*	*	*	*	9/10
Braun J, et al. 2013 ²⁸	*	*	*	*	*	*			*	*	*	8/10

1. Los criterios de selección fueron especificados. Criterio no sumatorio para escala PEDro. 2. Los sujetos fueron asignados al azar a los grupos. 3. La asignación fue oculta. 4. Los grupos fueron similares al inicio en relación a los indicadores de pronóstico más importantes. 5. Todos los sujetos fueron cegados. 6. Todos los terapeutas que administraron la terapia fueron cegados. 7. Todos los evaluadores que midieron al menos un resultado clave fueron cegados. 8. Las medidas de al menos uno de los resultados clave fueron obtenidas de más del 85% de los sujetos inicialmente asignados a los grupos. 9. Se presentaron resultados de todos los sujetos que recibieron tratamiento o fueron asignados al grupo control, o cuando esto no pudo ser, los datos para al menos un resultado clave fueron analizados por "intención de tratar". 10. Los resultados de comparaciones estadísticas entre grupos fueron informados para al menos un resultado clave. 11. El estudio proporciona medidas puntuales y de variabilidad para al menos un resultado clave.

Tabla 2. Descripción de los estudios analizados

Autores y año	Objetivo	Participantes e intervención	Variables medidas	Resultados	Conclusiones
Inman RD, et al. 2008²³	Comprobar la eficacia y seguridad del golimumab en pacientes con AS	n= 356 n = 78 placebo n = 138 (50 mg) n = 140 (100mg) Recibir una inyección subcutánea de golimumab cada 4 semanas, durante 24 semanas	ASAS20 ASAS40 ASAS partial remission ASAS 5/6 BASDAI; Back pain VAS; Night pain VAS; CRP level; BASFI; BASMI; SF-36; JSEQ	Los grupos golimumab (50mg y 100mg), respondieron mejor frente al placebo, al ASAS20 ($p < 0.001$), en la semana 14, y al ASAS40, en la semana 24. Los grupos golimumab, también mostraron mejoras en las variables SF-36, JSEQ, BASDAI y BASFI. No se obtuvo mejora en la variable BASMI	Golimumab fue efectivo y bien tolerado en un largo cohorte de pacientes con AS durante las 24 semanas de estudio
Deodhar A, et al. 2010²⁴	Comprobar el efecto del golimumab en la perturbación del sueño en pacientes con AS	n= 356 n = 78 placebo n = 138 (50 mg) n = 140 (100mg) Recibir una inyección subcutánea de golimumab cada 4 semanas, durante 24 semanas	JSEQ. Se midió al comienzo, en la semana 14 y en la semana 24. La variable fue evaluada, usando el análisis de varianza van der Waerden normal scores	Los grupos golimumab, mostraron de manera significativa una mejora en la variable JSEQ en comparación con el placebo en la semana 14 ($p < 0.001$) y en la semana 24 ($p < 0.001$)	Golimumab reduce de manera significativa la perturbación del sueño y mejora relativamente la calidad de vida
Braun J, et al. 2011²⁵	Comprobar la eficacia y seguridad del golimumab en 104 semanas en pacientes con AS activa	n= 356 n = 78 placebo (gr1) n = 138 (50 mg) (gr2) n = 140 (100mg) (gr3) Recibir una inyección subcutánea de golimumab cada 4 semanas, durante 104 semanas. En la semana 24, los pacientes que todavía recibían placebo, fueron cruzados a golimumab 50mg.	ASAS20 ASAS40 ASAS partial remission ASAS 5/6 BASDAI BASFI	En la semana 104, el 38.5%, 60.1% y 71.4% de los grupos 1, 2 y 3, respectivamente, tuvieron ASAS20, alrededor del 50% tuvo ASAS40, y en torno al 30%, tuvo ASAS partial remission, así como una mejora en las medidas BASDAI y BASFI. La seguridad del golimumab en la semana 24, fue mantenida durante las 104 semanas	Golimumab fue efectivo y bien tolerado por los pacientes durante las 104 semanas de estudio. El perfil de seguridad del golimumab parece ser coherente junto con el perfil de seguridad conocido en los demás inhibidores del factor de necrosis tumoral α

Wagner C, et al. 2011²⁶	Identificar la modulación de los biomarcadores séricos con el tratamiento con golimumab y su asociación con la respuesta clínica en pacientes con AS	n= 356 n = 78 placebo n = 138 (50 mg) n = 140 (100mg) Los 100 primeros pacientes inscritos para el estudio, fueron los analizados	Marcadores inflamatorios en hueso y cartílago ; perfiles proteicos Las muestras fueron analizadas usando las plataformas Luminex y ELISA; y HumanMAP versión 1.6 protein profiling analysis.	Los grupos golimumab, bajaron de manera significativa sus perfiles proteicos en la semana 4 y 14 en comparación con el grupo placebo. Los pacientes que obtuvieron ASAS20 en la semana 14, demostraron niveles de reactivos en la fase aguda e inflamatoria más bajos en comparación con los pacientes que no respondieron ASAS20.	Golimumab modula los marcadores inflamatorios en la fase aguda en pacientes con AS.
Braun J, et al. 2011²⁷	Comprobar los efectos del golimumab en la inflamación espinal en la MRI en pacientes con AS	n = 98 n = 23 placebo n = 37 (50 mg) n = 38 (100mg) Se eligieron las MRI, en el plano sagital, 1.5 T escáner, T1	ASspiMRI-a score. La variable fue evaluada usando el análisis de varianza van der Waerden normal scores. Se evaluó al comienzo, en la semana 14 y en la semana 104	Se observaron mejoras significativas en ambos grupos de golimumab (50mg, p = 0.011; 100mg, p = 0.002) frente al placebo. Esas mejoras se mantuvieron hasta la semana 104	Golimumab reduce de manera significativa la inflamación espinal de la AS en la MRI. Estas mejoras en la MRI se relaciona con la mejora en ASDAS y CRP
Braun J, et al. 2013²⁸	Comprobar la progresión radiográfica en pacientes con AS que reciben diferentes dosis de golimumab	n = 338 n = 78 (50mg) n = 260 (100mg) Se realizaron radiografías laterales de la zona cervical y lumbar en la semana 0, 104 y 208	mSASSS	Durante las 208 semanas, se observaron una menor progresión radiográfica sólo en pacientes que de base no tenían sindesmofitos (p < 0.0001) y con un nivel de CRP <1.5mg/dl (p = 0.0004)	Los pacientes tratados con golimumab sin sindesmofitos y con poca inflamación sistémica de base, tienen considerablemente una menor progresión radiográfica

Ankylosing Spondylitis (AS); AS Assessments (ASAS); ASAS Response Criteria (ASAS 20, ASAS40 or ASAS 5/6); Partial remission criteria (ASAS); Bath AS Disease Activity Index (BASDAI); Bath AS Functional Index (BASFI); Bath AS Metrology Index (BASMI); C-reactive protein (CRP); Short Form 36 Health Survey (SF-36); Jenkins Sleep Evaluation Questionnaire (JSEQ); Magnetic resonance imaging (MRI);AS Disease Activity States (ASDAS);AS spine MRI-activity (ASspiMRI-a); modified Stoke AS Spine Score(mSASSS) Rheumatoid Arthritis (RA); Psoriatic Arthritis (PsA).

Diagrama de flujo 1. Criterios de elegibilidad

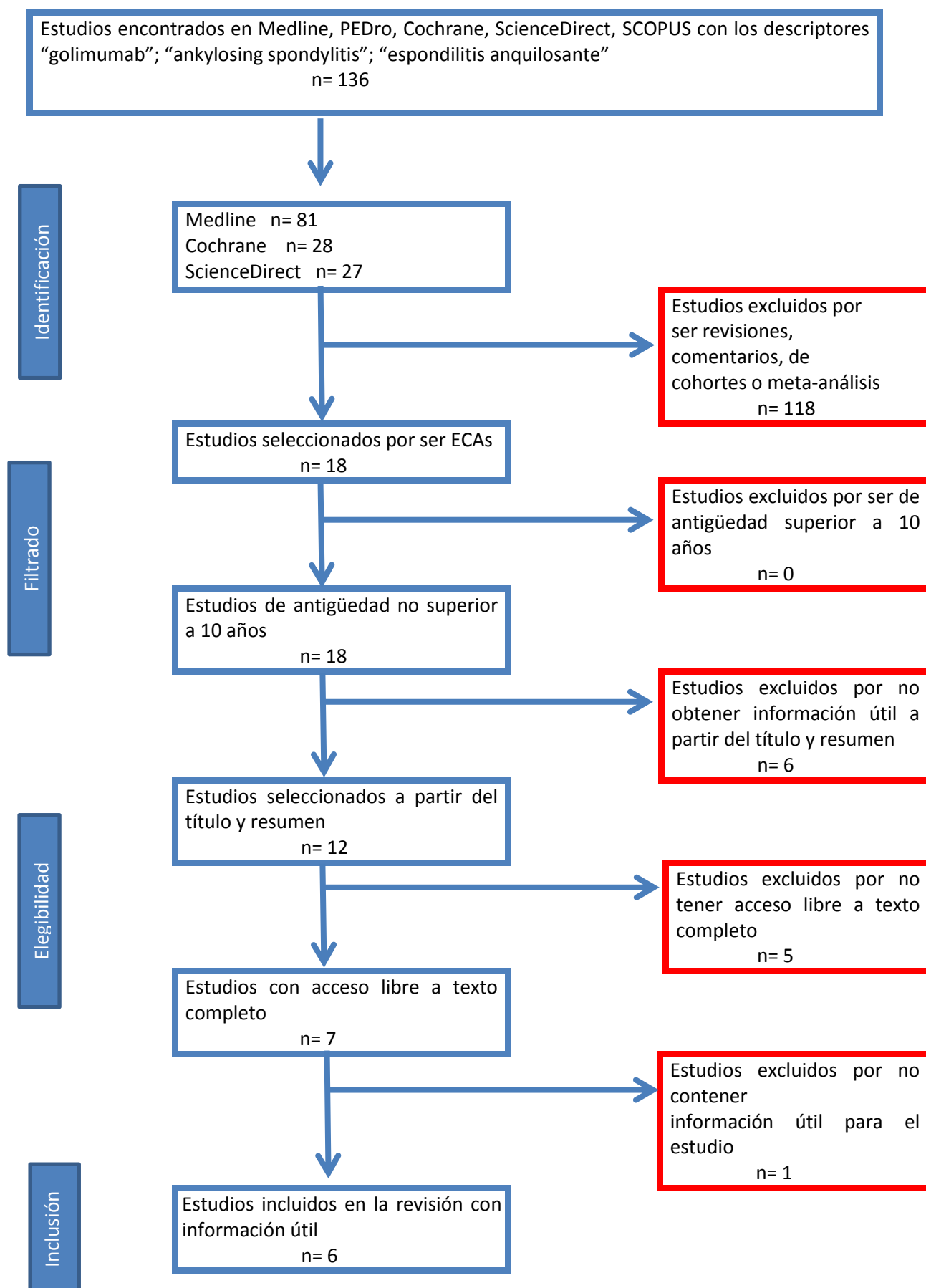




Figura 1. Fusión de las articulaciones sacroilíacas¹¹



Figura 2. Formación de sindesmofitos¹¹

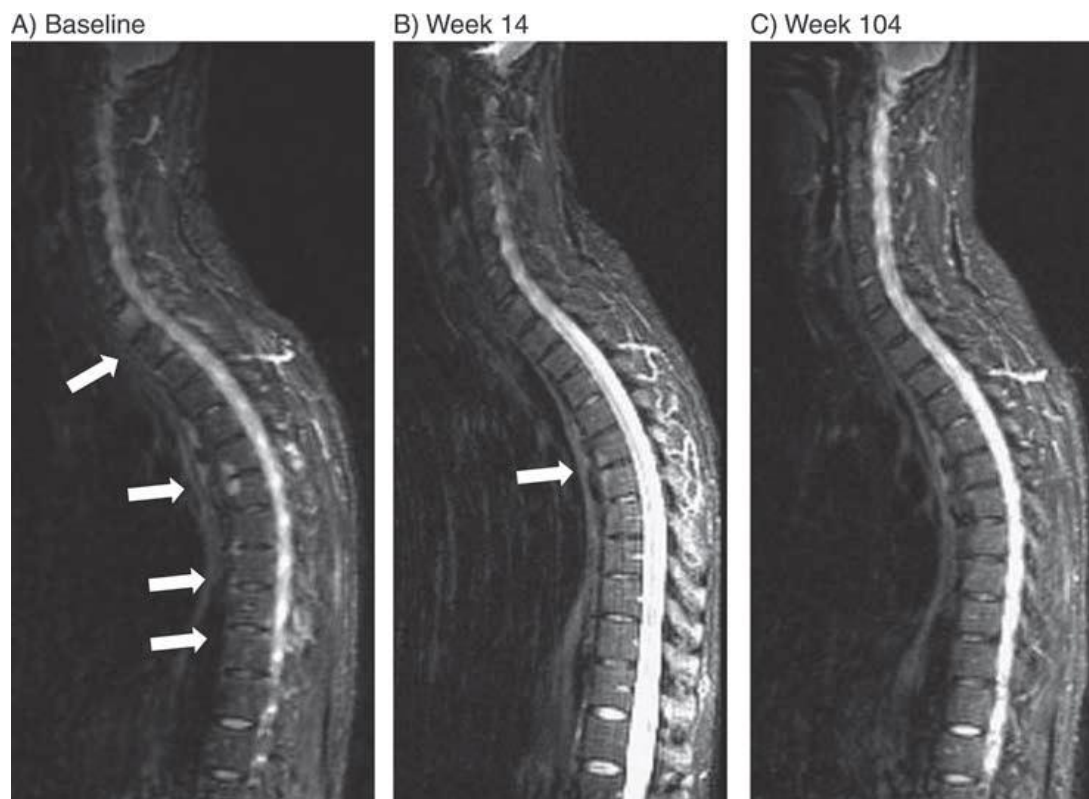


Figura 3. Imagen de resonancia magnética de la zona cervical (C) y torácica (T), de base, en la semana 14 (Panel B) y en la semana 104 (Panel C) de pacientes que recibieron golimumab 50mg y que en la semana 16 cambiaron a golimumab 100mg. Imágenes de corte sagital Short Tau Inversion Recovery (STIR) que muestra una lesión múltiple vertebral activa, particularmente en C7/T1 y T6/T7 de base (Panel A). Lea actividad espinal fue decreciendo en la semana 14 (Panel B) y acercándose a la normalidad en la semana 104 (Panel C). Nota: Las imágenes aquí expuestas, son representativas pero no exhaustivas²⁷.

9. BIBLIOGRAFÍA

- 1 Collantes Estévez E, Escudero Contreras A, Pérez Guijo VC. Espondiloartritis anquilosante. Etiopatogenia, diagnóstico, diagnóstico diferencial, tratamiento actual y perspectivas futuras. *Reumatología* 2001; 2: 106-36
- 2 Collantes E, Zarco P, Muñoz E, Juanola X, Mulero J, Fernández-Sueiro JL, et al. Disease pattern of spondyloarthropathies in Spain: description of the first national registry (REGISPONSER) extended report. *Rheumatol* 2007; 46: 1309-15
- 3 Kim TJ, Kim TH, Jun JB, Joo KB, Uhm WS. Prevalence of ossification of posterior longitudinal ligament in patients with Ankylosing Spondylitis. *J Rheumatol* 2007; 34: 2460-2
- 4 Rouvière H, Delmas A, Delmas V. Anatomía humana: descriptiva, topográfica y funcional. 11 ed. Barcelona: Masson; 2005. p. 54.
- 5 Moore KL, Dalley AF, Agur AM. Anatomía con orientación clínica. 6 ed. Wolters kluwer. Lippincott Williams & Wilkins. 2010.
- 6 Rojas-Vargas M, Muñoz-Gomariz E, Escudero A, Font P, Zarco P, Almodovar R, et al. Registro Español de Espondiloartritis de la Sociedad Española de Reumatología Working Group. First signs and symptoms of spondyloarthritis: data from an inception cohort with a disease course of two years or less (REGISPONSEREarly). *Rheumatology* 2009; 48: 404-9
- 7 Ramos F. Enfermedades reumáticas. Criterios y diagnóstico. México: McGraw-Hill Interamericana; 1999. p. 393-409
- 8 Ramos M, Ossorio C, García J. Influence at long term of physical rehabilitation exercise in Ankylosing Spondylitis. *Rehab* 1998; 32: 316-3
- 9 Rajesh KK, D.O, Lawrence HB, M.D. Albert Einstein Medical Center, Philadelphia, Pennsylvania *Am Fam Physician* 2004 Jun 15; 69(12):2853-2860.

- 10 El Maghraoui A, Bensabbah R, Bahiri R, Bezza A, Guedira N, Hajjaj-Hassouni N. Cervical spine involvement in ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 2003; 22: 94-8.
- 11 Le T, Biundo J, Aprill C, Deiparine E. Costovertebral joint erosion in Ankylosing Spondylitis. *Am J Phys Med Rehabil* 2001; 80: 62- 4.
- 12 Burgos-Vargas R, Braun J, Casasola-Vargas JC, Sieper J. Eficacia de los agentes biológicos en la espondilitis anquilosante. *Reumatología Clínica*. 2005 1:24-41.
- 13 Pynsent P.B. Choosing an outcome measure. *J Bone Joint Surg [Br]* 2001; 83-B: 792-4.
- 14 Hefford C, Abbott JH, Arnold R, Baxter GD. The patient-specific functional scale: validity, reliability, and responsiveness in patients with upper extremity musculoskeletal problems. *J Orthop Sports Phys Ther* 2012 Feb; 42(2):56-65.
- 15 Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol* 1994; 21: 2286–91
- 16 Calin A, Garrett S, Whitelock H, Kennedy LG, O’Hea J, Mallorie P, et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol* 1994; 21: 2281–5.
- 17 Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item Short-Form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992; 30: 473–83.
- 18 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 Rheum* 1984; 27: 361–8.
- 19 Kay J, Fleischmann R, Keystone E, Hsia EC, Hsu B, Mack M, et al. Golimumab 3-year safety update: an analysis of pooled data from the long-term extensions of randomized, double-blind, placebo-controlled trials conducted in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis or ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2013; 0:1–9.

- 20 Kay J, Rahman MU. Golimumab: A novel human anti-TNF-alpha monoclonal antibody for the treatment of rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, and psoriatic arthritis. *Core Evid* 2010; 4:159–70.
- 21 Smolen JS, Kay J, Doyle MK. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumor necrosis factor α inhibitors (GO-AFTER study): a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet* 2009; 374:210–21.
- 22 Kavanaugh A, McInnes IB, Mease PJ. Golimumab, a new human tumor necrosis factor α antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: Twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2009; 60:976–86.
- 23 Inman RD, Davis JC Jr, van der Heijde D. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo controlled, phase III trial. *Arthritis Rheum* 2008; 58:3402–12.
- 24 Deodhar A, Braun J, Inman RD, Mack M, Parasuraman S, Buchanan J, et al. Golimumab reduces sleep disturbance in patients with active ankylosing spondylitis: Results from a randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Care & Research* 2010; 62: 1266–1271.
- 25 Braun J, Deodhar A, Inman RD, van der Heijde D, Mack M, Xu S, et al. Golimumab administered subcutaneously every 4 weeks in ankylosing spondylitis: 104-week results of the GO-RAISE study. *Ann Rheum Dis* 2011; 10: 11-36.
- 26 Wagner C, Visvanathan S, Braun J, van der Heijde D, Deodhar A, Hsu B, et al. Serum markers associated with clinical improvement in patients with ankylosing spondylitis treated with golimumab. *Ann Rheum Dis* 2012; 71:674–680.
- 27 Braun J, Baraliakos X, Hermann KG, van der Heijde D, Inman RD, Deodhar A, et al. Golimumab reduces spinal inflammation in ankylosing spondylitis: MRI results of the randomized, placebo- controlled GO-RAISE study. *Ann Rheum Dis* 2012; 71:878–884.

- 28 Braun J, Baraliakos X, Hermann KG, Deodhar A, van der Heijde D, Inman RD, et al. The effect of two golimumab doses on radiographic progression in ankylosing spondylitis: results through 4 years of the GO-RAISE trial. *Ann Rheum Dis* 2014; 73:1107–1113.
- 29 Ware JE, Kosinski M, Keller SD. SF-36 physical and mental health summary scales: a user's manual. Boston: The Health Institute; 1994.
- 30 Jenkins CD, Stanton BA, Niemcryk SJ, Rose RM. A scale for the estimation of sleep problems in clinical research. *J Clin Epidemiol* 1988; 41:313–21.
- 31 Jenkinson TR, Mallorie PA, Whitelock HC, Kennedy LG, Garrett SL, Calin A. Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS): the Bath AS Metrology Index. *J Rheumatol* 1994; 21:1694–8.
- 32 Van der Heijde D, Landewe R, Feldtkeller E. Proposal of a linear definition of the Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI) and comparison with the 2-step and 10-step definitions. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:489–93.
- 33 Machado P, Landewé R, Lie E. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores. *Ann Rheum Dis* 2011; 70:47–53.
- 34 Van der Heijde D, Lie E, Kvien TK. ASDAS, a highly discriminatory ASAS endorsed disease activity score in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:1811–18.
- 35 Rudwaleit M, Schwarzlose S, Hilgert ES, Listing J, Braun J, Sieper J. Magnetic resonance imaging (MRI) in predicting a major clinical response to anti-TNF-treatment in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 9 1276-1281.
- 36 Baraliakos X, Hermann KG, Landewé R. Assessment of acute spinal inflammation in patients with ankylosing spondylitis by magnetic resonance imaging: a comparison between contrast enhanced T1 and short tau inversion recovery (STIR) sequences. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:1141–4.

- 37 Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA* 2006; 295:2275–85.
- 38 Westhovens R, Yocum D, Han J. The safety of infliximab, combined with background treatments, among patients with rheumatoid arthritis and various comorbidities: a large randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2006; 54:1075–86.
- 39 Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Burmester G, et al. Two year maintenance of efficacy and safety of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:229–34.
- 40 Van der Heijde D, Schiff MH, Sieper J, Kivitz AJ, Wong RL, Kupper H, et al. Adalimumab effectiveness for the treatment of ankylosing spondylitis is maintained for up to 2 years: long-term results from the ATLAS trial. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:922–9.
- 41 Davis JC Jr, van der Heijde D, Braun J, Dougados M, Cush J, Clegg DO, et al, for the Enbrel Ankylosing Spondylitis Study Group. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003; 48:3230–6.
- 42 Van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, Sieper J, Dijkmans BA, Braun J, et al, for the ATLAS Study Group. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2006; 54:2136–46.
- 43 Hultgren S, Broman JE, Gudbjornsson B, Hetta J, Lindqvist U. Sleep disturbances in outpatients with ankylosing spondylitis questionnaire study with gender implications. *Scand J Rheumatol* 2000; 29:365–9.
- 44 Günaydin R, Goksel Karatepe A, Cesmeli N, Kaya T. Fatigue in patients with ankylosing spondylitis: relationships with disease-specific variables, depression, and sleep disturbance. *Clin Rheumatol* 2009; 28:1045–51.

- 45 Rudwaleit M, Schwarzlose S, Hilgert ES, Listing J, Braun J, Sieper J. Magnetic resonance imaging (MRI) in predicting a major clinical response to anti-TNF-treatment in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67(9):1276-81.
- 46 Lambert RG, Salonen D, Rahman P, Maksymowych WP, Rahman P, Inman RD, et al. Adalimumab significantly reduces both spinal and sacroiliac joint inflammation in patients with ankylosing spondylitis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2007; 56:4005–14.
- 47 Sieper J, Baraliakos X, Listing J, Maksymowych WP, Rudwaleit M, Rahman P, et al. Persistent reduction of spinal inflammation as assessed by magnetic resonance imaging in patients with ankylosing spondylitis after 2 years of treatment with the anti-tumor necrosis factor agent infliximab. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44:1525 30.
- 48 Baraliakos X, Brandt J, Listing J, Rudwaleit M, Maksymowych WP, Rahman P, et al. Outcome of patients with active ankylosing spondylitis after two years of therapy with etanercept: clinical and magnetic resonance imaging data. *Arthritis Rheum* 2005; 53:856–63.
- 49 Baraliakos X, Listing J, Rudwaleit M, Rahman P, Tsui WL, O'Shea F. Progression of radiographic damage in patients with ankylosing spondylitis: defining the central role of syndesmophytes. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:910–15.
- 50 Haroon N, Maksymowych WP, Rahman P, Tsui WL, Inman RD, O'Shea F. Radiographic severity of ankylosing spondylitis is associated with polymorphism of the large multifunctional peptidase 2 gene in the Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Cohort. *Arthritis Rheum* 2012; 64:1119–26.