

UNIVERSIDAD DE CASTILLA-LA MANCHA  
Facultad de Medicina de Albacete  
Departamento de Ciencias Médicas.  
Grupo de Neurofarmacología

MEMORIA DE TESIS DOCTORAL

**“Efecto de los fármacos inhibidores del factor de necrosis tumoral-alfa sobre la calidad de vida de pacientes con espondilitis anquilosante y artritis psoriásica. Revisión sistemática y meta-análisis”.**

Trabajo presentado por

Natalia Palmou Fontana

Directores de Tesis:  
Dr. Joaquín Jordán Bueso  
Dr. Julián E. Solís García del Pozo

Albacete, 11 de febrero de 2015





Facultad de Medicina

Joaquín Jordán Bueso, Profesor titular de Universidad del Área de Conocimiento de Farmacología del Departamento de Ciencias Médicas de la Universidad de Castilla-La Mancha, y Julián Eloy Solís García del Pozo, Jefe de Servicio de Medicina Interna del Hospital General de Villarrobledo.

**CERTIFICAN:**

Que la presente Tesis Doctoral titulada **“Efecto de los fármacos inhibidores del factor de necrosis tumoral-alfa sobre la calidad de vida de pacientes con espondilitis anquilosante y artritis psoriásica. Revisión sistemática y meta-análisis”** constituye el trabajo de investigación realizado bajo nuestra dirección en el grupo de Neurofarmacología de la Facultad de Medicina de Albacete por Dña. Natalia Palmou Fontana.

Esta Tesis Doctoral reúne la calidad y el rigor científico necesarios para ser defendida en la Universidad de Castilla-La Mancha.

Y para que conste a todos los efectos firmamos el presente en Albacete a 11 febrero de 2015.

Fdo.: Dr. Joaquín Jordán Bueso  
Director de Tesis

Fdo.: Dr. Julián E. Solís García del Pozo  
Director de Tesis

## Contenido

### Resumen

I.	Introducción .....	1
I.1.	Espondiloartropatías. ....	3
I.1.1.	Tratamiento Farmacológico. ....	7
I.2.	Factor de necrosis tumoral.....	12
1.2.1.	TNF- $\alpha$ como diana farmacológica.....	17
1.2.2.	Fármacos anti-TNF- $\alpha$ . ....	18
I.3.	Calidad de Vida. ....	21
I.3.1.	Cuestionarios de calidad de vida:.....	25
I.3.2.	Calidad de vida en pacientes con espondiloartropatías.....	29
I.4.	Revisión sistemática. ....	30
II.	Hipótesis .....	37
<b>III.</b>	<b>Objetivos</b> .....	<b>41</b>
<b>IV.</b>	<b>Material y Métodos</b> .....	<b>45</b>
IV.1.	Criterios de inclusión y exclusión de los estudios. ....	47
IV.2.	Búsqueda bibliográfica y selección de artículos.....	48
IV.3.	Extracción de los datos.....	49
IV.4.	Análisis estadístico. ....	50
<b>V.</b>	<b>Resultados y Discusión</b> .....	<b>53</b>
IV.1.	Resultado de la búsqueda bibliográfica. ....	55
IV.2.	Tratamiento anti-TNF en artritis psoriásica. ....	57
IV.2.1.	<i>Dermatology Life Quality Index</i> .....	58
IV.2.2.	Health Assessment questionnaire disability index. ....	61
IV.2.3.	SF-36, componentes físico y mental. ....	67
IV.3.	Tratamiento anti-TNF en espondilitis anquilosante.....	73
IV.3.1.	Escalas de calidad de vida en espondilitis.....	73
<b>VI.</b>	<b>Conclusión</b> .....	<b>85</b>
<b>VII.</b>	<b>Bibliografía</b> .....	<b>89</b>

## AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a todas las personas, que de manera directa o indirecta, han hecho posible la realización de este trabajo.

A mi tutor y director Dr. Joaquín Jordán Bueso.

A mi otro Director, Dr. Julián Solís, mi maestro en el campo de la búsqueda bibliográfica, por su apoyo constante.

A mi profesor, amigo y consejero Doctor José Antonio Pinto que me enseñó la especialidad y me formó en el ámbito de las espondiloartropatías, dándome sus consejos y apoyo para seguir adelante con la tesis, y el tiempo dedicado a sugerir, revisar y corregir, conceptos relacionados con mi tesis doctoral

A mi compañera y auxiliar Isabel Lozano que me ha dado ánimo para que continuara adelante, y en especial a mis Compañeros y amigos Concepción Valle Martínez, Isabel García Montero, Antonio Cepillo Boluda, Manuel Gómez Tellado que fueron capaces de leer y apoyarme en mis momentos de desesperación.

Esta Tesis lleva horas de dedicación que he robado a mi familia: especialmente a mis queridos padres, por no poder estar con ellos estas Navidades, no estar en el momento más feliz de mi hermano, y conocer a mi hermosa sobrina, pero sé que entenderá a su tía, a pesar de perderme su etapa de crecimiento más linda, siempre me están dando su apoyo en mis momentos más difíciles , y cuando los necesito con sus palabras de aliento me ayudan a seguir y cumplir mi gran sueño, que es el de ser una gran profesional y sentirme orgullosa de mi trabajo para lograr el título de Doctor que tanto me costó llegar a él.



## **Abreviaturas:**

AIJ, artritis idiopática juvenil.

AINE, Antiinflamatorios no esteroideos.

APs, Artritis psoriásica.

AR, Artritis reumatoide.

ASQoL, *Ankylosing spondylitis quality of life scale*.

CDLQI, *Children's Dermatology Life Quality Index*.

CMH, complejo mayor de histocompatibilidad.

COX, ciclooxigenasa.

DLQI, Índice de Calidad de Vida en Dermatología.

EA, Espondilitis Anquilosante.

EC, enfermedad de Crohn.

HAQ-DI, *Health Assessment Questionnaire Disability Index*.

IC, Intervalo de confianza.

IgG, Inmunoglobulina G.

NF-  $\kappa$ B, factor nuclear kappa B.

OMS, Organización mundial de la Salud.

PRISMA, *Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analyses*.

PSAQoL, *Psoriatic arthritis quality of life*.

QUOROM, *Quality Of Reporting Of Meta-analysis*.

Región Fc, fragmento cristalizante de la IgG.

SF-36, *Short Form 36 Health questionnaire*.

SIGN, *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*.

SIP, *Sickness Impact Profile*.

sTNF-R, receptores libres en solución de TNF- $\alpha$ .

TNF, factor de necrosis tumoral.





## Resumen

El objetivo de esta Tesis es conocer los efectos de los tratamientos con fármacos biológicos inhibidores del TNF- $\alpha$  sobre parámetros de calidad de vida en pacientes diagnosticados de Espondiloartropatías en concreto: Espondilitis Anquilosante y Artritis psoriásica. A este fin se ha realizado una revisión sistemática que reúne la evidencia sobre el efecto de los tratamientos con fármacos biológicos anti-TNF- $\alpha$  en parámetros de calidad de vida en pacientes con artritis psoriásica y espondilitis anquilosante. Para la inclusión de estudios seguimos criterios de elegibilidad basados en la estrategia "PICO" (pacientes, intervención, comparación y resultado). Hemos localizado estudios con cinco fármacos anti-TNF: adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab e infliximab. La calidad de vida fue evaluada gracias a los cuestionarios SF-36, DLQI y HAQ-DI. Los cinco fármacos mejoran la puntuación de las escalas de calidad de vida (DLQI y SF-36) en pacientes con artritis psoriásica, y la discapacidad de los pacientes con artritis psoriásica. Por otro lado dichos fármacos mejoran la calidad de vida de pacientes con espondilitis anquilosante. Siendo el rol físico, la función social y el dolor corporal, los aspectos de calidad de vida más modificados.



## I. Introducción



## I.1. Espondiloartropatías.

El término espondiloartropatías o espondiloartritis, ha incluido clásicamente a un grupo de artritis crónicas con clínica de dolor lumbar inflamatorio y factor reumatoide negativo y que además presentan una serie de características comunes como son: agregación familiar, asociación con el HLA-B27 y afectación de las entesis (zona de inserción de tendones, fascias y ligamentos). El término espondiloartritis es el preferentemente usado por reflejar mejor la naturaleza inflamatoria espinal y periférica de este tipo de enfermedades (Dougados *et al.*, 2011). Por otra parte, las espondiloartritis pueden asociarse a un amplio espectro de manifestaciones clínicas además de las referidas al aparato locomotor, como uveítis, psoriasis o patología inflamatoria intestinal.

Dentro de las entidades incluidas en este grupo están: la artritis seronegativa o espondiloartropatía periférica asociada a enfermedad de Crohn o a colitis ulcerosa, las espondiloartropatías indiferenciadas, la artritis reactiva, la artritis o espondiloartritis psoriásica y la espondilitis anquilosante. Nos referiremos principalmente a estas dos por ser en las que nos vamos a centrar en esta tesis.

La espondilitis anquilosante es la enfermedad más frecuente y característica del grupo de las espondiloartritis. Es una enfermedad inflamatoria sistémica crónica, que afecta primariamente al esqueleto axial, degenerando en su evolución a una osificación condral y anquilosis fibrosa que a su vez conduce en estadios finales a la anquilosis en el 30 % de los casos. Además puede aparecer afectación de articulaciones periféricas, en caderas, rodillas y pies, junto a manifestaciones extraarticulares como uveítis o afectación de otros órganos (renal, pulmonar, cardíaca).

La artritis psoriásica es una enfermedad inflamatoria articular crónica asociada a la presencia de psoriasis cutánea, y ausencia de factor reumatoide (McGonagle *et al.*, 1999). Es una enfermedad poliarticular y asimétrica que se incluye como dentro de las espondiloartropatías ya que el 40% de los pacientes con artritis psoriásica pueden desarrollar sacroileitis o espondiloartritis. A pesar de su asociación con la psoriasis, la artritis psoriásica afecta sólo el 7% de los pacientes con psoriasis cutánea e incluso puede anteceder a la psoriasis durante muchos años complicando el diagnóstico. Además, la severidad de la artritis es independiente de la severidad de la psoriasis cutánea.

Para las espondiloartritis se han desarrollado una serie de criterios de diagnóstico y clasificación que fueron cambiando con los años; utilizados en la clínica como guía para ayudar al diagnóstico. Sin embargo el término “criterios de clasificación” no es equivalente al de “criterios diagnósticos”. Los criterios diagnósticos están pensados para aplicarse a pacientes individuales y deben ser especialmente sensibles para permitir la identificación de pacientes incluso en fases tempranas de la enfermedad. Sin embargo, los criterios de clasificación deben diferenciar pacientes con una determinada enfermedad y se usan en investigación para crear grupos homogéneos de pacientes, por lo que deben tener alta especificidad, por lo que su uso para diagnóstico se desaconseja (Collantes-Estevez, 2013). A pesar de ello estos criterios de clasificación se han usado en la clínica con el inconveniente de su baja sensibilidad principalmente en estadios iniciales de la enfermedad.

En la espondilitis anquilosante se han elaborado diferentes criterios de clasificación como los criterios de Roma, los criterios de Nueva York posteriormente modificados por Moll and Wright y que se han venido usando hasta el momento

actual en ensayos clínicos y en la clínica habitual. En los años 90 se desarrollaron los criterios de Amor, los criterios del grupo Europeo y los actualmente vigentes los criterios ASAS tanto para la afectación axial no radiológica como periférica en las espondiloartropatías

También en la artritis psoriásica se han desarrollado diferentes criterios de clasificación como los de Bennet, los propuestos por Mc Gonagle, los del grupo europeo, o los propuestos por Fournie, y por fin los criterios CASPAR, que se han utilizado también en diferentes estudios y en la clínica actual para ayudar al diagnóstico, debido a que fueron aumentando su sensibilidad y especificidad a lo largo de los años (Torre Alonso, 2010).

A pesar de estos criterios, la disponibilidad de mejores técnicas de imagen y la necesidad de detectar casos en fases precoces de la enfermedad llevaron a un cambio de criterios y en la clasificación clínica. Para ello se propuso separar a los pacientes con espondiloartritis en dos grupos: pacientes con espondiloartritis predominantemente axial y pacientes con espondiloartritis predominantemente periférica (Rudwaleit *et al.*, 2005).

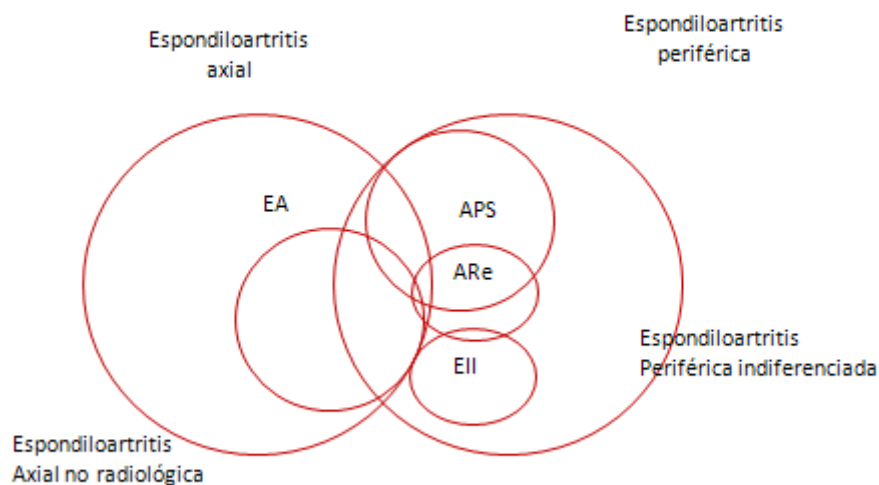


Figura 1: Representación gráfica del espectro de las espondiloartritis mediante diagramas de Venn (tomado de Raychaudhuri et al.).

Entre las espondiloartritis de predominio axial se incluiría fundamentalmente a la espondilitis anquilosante y la espondilitis axial no radiográfica que incluye casos de clínica más precoz y sin manifestaciones radiológicas. Como se puede apreciar en la figura 1, existen áreas de solapamiento entre estos dos tipos fundamentales de espondiloartritis. La importancia de esto para el concepto de este grupo de patologías, es que actualmente el concepto de espondiloartropatías es integral y supone un proceso común de enfermar que puede manifestarse en distintas estructuras y órganos incluidos el esqueleto axial, el aparato locomotor periférico y localizaciones extraarticulares, lo que conlleva también a un manejo integral de este grupo de enfermedades (Ariza Ariza, 2010).

Se han identificado diversos factores de mal pronóstico para las espondiloartritis que pueden clasificarse en factores sociodemográficos (como el sexo masculino, la edad de inicio temprana, el bajo nivel socioeconómico), factores



genéticos, factores dependientes de la enfermedad (como el número de articulaciones inflamadas, afectación precoz de grandes articulaciones, presencia de manifestaciones extraarticulares como la uveítis), y factores asociados a mala respuesta al tratamiento con antiinflamatorios o el retraso del tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad, e incluso factores psicológicos (Espoguia).

El tratamiento se basa en primer lugar en el uso de antiinflamatorios no esteroideos. Se han empleado también fármacos analgésicos, y corticoides en determinados casos. Otros fármacos como el metotrexato, la leflunomida o sulfasalazina también se han empleado principalmente en casos de artritis periférica, debido a que en espondiloartritis con afección axial no son efectivos y en caso de algunas manifestaciones extraarticulares. No obstante en caso de no respuesta adecuada a un tratamiento correcto con los fármacos previamente indicados, está indicado iniciar el tratamiento con fármacos anti-TNF $\alpha$ .

### **I.1.1.Tratamiento Farmacológico.**

Los objetivos terapéuticos del tratamiento farmacológico van dirigidos principalmente a reducir el dolor y la inflamación de las articulaciones afectas, controlar las manifestaciones extrarticulares como uveítis, enfermedad inflamatoria intestinal psoriasis de la piel, y retrasar o prevenir el daño en las articulaciones. Los tratamientos pueden ser agrupados dependiendo de su capacidad de modificar o no la enfermedad en dos grandes grupos:

- Fármacos modificadores de la enfermedad. La espondilitis anquilosante y la artritis psoriásica, al igual que el resto de las entidades que componen el grupo, manifiestan sensibilidad a la acción de fármacos antiinflamatorios:
  - Antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Este grupo de fármacos presenta como diana terapéutica la inhibición de la vía de la ciclooxigenasa (COX). La COX es una enzima clave en la síntesis de las prostaglandinas, a través de la oxidación del ácido araquidónico. Las prostaglandinas realizan tanto funciones relacionadas con el dolor, la inflamación. Se ha descrito que tanto en el líquido sinovial como en la membrana sinovial de los pacientes con artritis se detecta COX-1 y COX-2 a nivel proteico y de ARNm (Crofford *et al.*, 1994; Iniguez *et al.*, 1998). A este grupo de fármacos pertenece la indometacina, la fenilbutazona, el diclofenaco y el aceclofenaco. El tratamiento con AINE sigue constituyendo la base terapéutica sobre la cual se añaden los restantes fármacos en más del 70% de estos pacientes. En la fase crónica se acostumbra a usar AINE de vida media intermedia o larga para facilitar su prescripción durante largos períodos de tiempo (Gratacós Masmitjà, 2001). Los AINE producen un rápido alivio del dolor tanto axial como periférico. Por otro lado, también han demostrado su eficacia en la mejora de la función y calidad de vida (Zeidler *et al.*, 2002).
  - Antiinflamatorios esteroideos o *Glucocorticoides*: solo deben utilizarse en esta enfermedad en los casos con uveítis aguda que no se controla con medidas locales o en casos aislados, con artritis periférica persistente, que no responde a otras terapias, pueden utilizarse en ciclos cortos y siempre a dosis bajas. Si bien, en formas muy activas, en las que han fracasado

otras medidas farmacológicas, se han preconizado el uso de bolos de esteroides con resultados diversos. De forma general, el tratamiento con glucocorticoides queda prácticamente limitado al tratamiento local, administrado por vía intraarticular en artritis periféricas, dactilitis, entesitis o, incluso, sacroileítis.

- Fármacos modificadores de enfermedad del grupo, manifiestan sensibilidad a la acción de fármacos antiinflamatorios:
  - Metotrexato, actúa inhibiendo competitivamente la dihidrofolato reductasa, enzima necesaria para la formación del nucleósido timidina, requerido para la síntesis de ADN, ARN, timidilatos y proteínas (Rajagopalan *et al.*, 2002). En la artritis reumatoide, el balance efectividad/toxicidad favorece al metotrexato solo sobre la combinación de metotrexato sobre otro fármaco modificador de la enfermedad (Hernandez-Baldizon, 2012). El metotrexato constituye el fármaco de elección en el tratamiento de la artritis psoriásica. Sin embargo, existen pocos estudios que valoren su utilidad en el resto de enfermedades que componen la familia de las espondiloartropatías. Metotrexato puede ser eficaz en el tratamiento de algunas EA refractarias a AINE y en ocasiones a sulfasalazina. El fármaco es especialmente útil en aquellos pacientes con predominio de artritis periférica (Gratacós Masmitjà, 2001).
  - *Sulfasalacina*: es un aminosalicilato resultado de la unión de un antibiótico sulfapiridina y el anti-inflamatorio ácido 5-aminosalicílico unidos por un doble enlace AZO. Su principal mecanismo de acción es la inhibición de la vía de la lipoxigenasa en el metabolismo del ácido araquidónico por medio

de la producción del leucotrieno B4. La sulfasalacina es el fármaco que más se ha utilizado en el tratamiento de las espondiloartropatías (Gratacós Masmitjà, 2001). Estudios de la Cochrane han mostrado que pacientes que se encuentran en el estadio temprano de espondilitis anquilosante con manifestación periférica (pueden beneficiarse con el uso de sulfasalacina (Chen *et al.*, 2005). Sin bien, en una revisión más reciente ha puesto de manifiesto la falta de evidencia que soporte sus efectos sobre la reducción de dolor, mejora de la función física (Chen *et al.*, 2014). Por otro lado, no mostró eficacia en la espondiloartritis axial ni entesitis (Espoguia).

- Leflunomida, y su metabolito activo, A771726, inhibe la enzima dihidroorotato deshidrogenasa humana y ejerce una actividad inmunosupresora. Un meta-análisis puso de manifiesto la falta de diferencias significativas entre los efectos del tratamiento con leflunomida y metotrexato o sulfasalacina, leflunomida, si bien en monoterapia demostró ser más eficaz que el placebo para aliviar los síntomas y signos de la artritis reumatoide (Golicki *et al.*, 2012). Este fármaco no está indicado en espondiloartritis.
- Fármacos biológicos, basados en los avances de la Biotecnología Farmacéutica bien por el desarrollo de anticuerpos monoclonales o de proteínas recombinantes. Estos fármacos bloquean las vías de señalización mediadas por citocinas implicadas en las espondiloartropatías. Así, dentro del arsenal terapéutico disponemos de anticuerpos monoclonales frente al TNF- alfa (infliximab, etanercept y adalimumab) y el abatacept del receptor CD28.

Brevemente, la tabla I resume los tratamientos de la espondiloartritis con su nivel de evidencia y grado de recomendación tal y como viene recogido en la guía de práctica clínica sobre el manejo de los pacientes con espondiloartritis de la Sociedad española de Reumatología (Espoguia).

Tabla I. Tratamientos de la espondiloartritis. Evidencias (Modificado de (Espoguia)).

Fármaco actuación <sup>o</sup>	NE	GR	Comentarios.
Analgésicos	5	D	Amplia experiencia y baja toxicidad avalan su uso.
AINE	1b	A	Afectación axial como periférica y entesitis.
COX-2	1b	A	Valorar su uso como posible alternativa a los AINE.
Infiltración local de GC			Experiencia clínica avala su uso en casos seleccionados de artritis periférica y entesitis.
Sacroilitis	1b	A	
Artritis periférica	5	D	
Entesitis	5	D	
Sulfasalacina			Eficaz para las formas periféricas. No eficaz en la afectación axial ni entesitis.
Artritis periférica	1a	A	
Uveítis	2c	B	
Metotrexato			No eficaz en la afectación axial, periférica ni entesitis, sí en las uveítis.
Uveítis	2c	B	
Bifosfonados	2b	B	No evidencia de eficacia para ser recomendado como uso rutinario, pero mejora síntomas rigidez matutina por inhibición de Il-1.
Anti-TNF $\alpha$	1b	A	Ninguno de los 3 ha demostrado ser claramente superior a los otros.
Fisioterapia	1b	A	De elección en todos los pacientes con EA.
Ejercicios en casa	2 <sup>a</sup>	B	Eficaces, menos que la fisioterapia.
Radiosinoviortesis	2c	B	Estudios en artritis muy refractarias monoarticular.
Cirugía	2c	B	Eficaz en prótesis de cadera, menos en la de columna.

## I.2. Factor de necrosis tumoral.

El factor de necrosis tumoral (TNF) fue descubierto por William Coley en el año 1893, al observar que en pacientes con cáncer que habían desarrollado una infección bacteriana se inducía una necrosis tumoral. Sin embargo, no fue hasta 1985, cuando Bruce Alan Beutler aisló la molécula y demostró su potencial inflamatorio, mostrando que era el responsable de la inducción de necrosis en dichas células tumorales (Beutler *et al.*, 1985). La relevancia y trascendencia de estos resultados le valieron el premio Nobel en 2011. Así pues, en sus estudios el TNF se describió como el agente responsable de la necrosis hemorrágica del sarcoma murino tras la administración de una endotoxina (Carswell *et al.*, 1975).

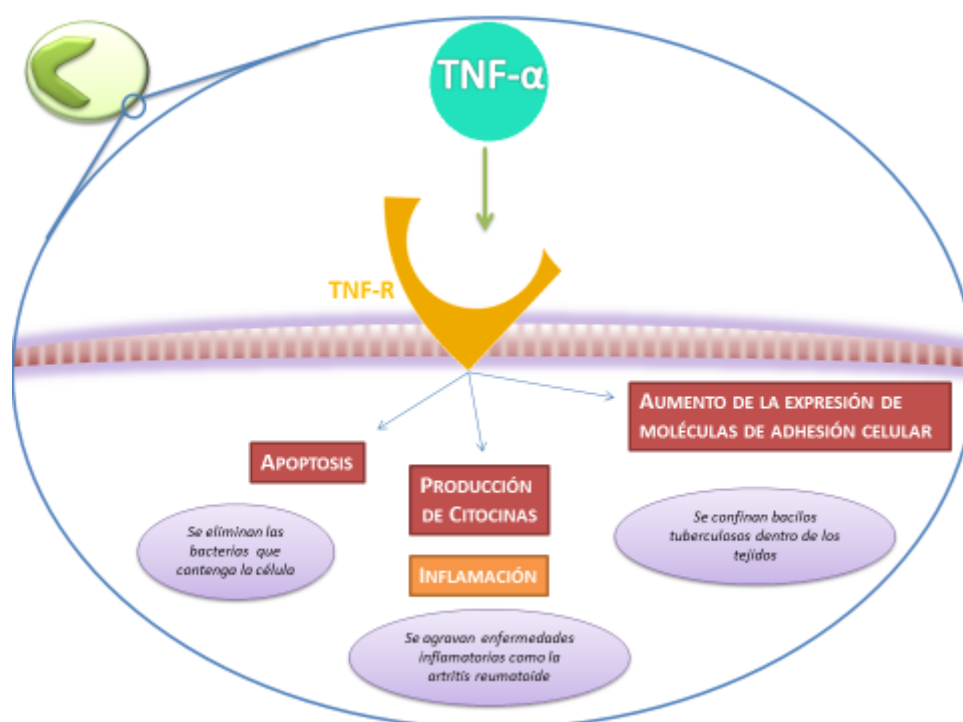
El TNF pertenece a la superfamilia de mediadores que llevan su nombre y a la cual pertenecen al menos otras 15 citocinas. Se han identificado dos formas moleculares: la  $\alpha$  o caquexina y la  $\beta$  o linfotoxina (Ibelgaufts, 1995; Tracey, 1994). El locus para el TNF se encuentra ubicado en el brazo corto del cromosoma 6 en 6p21.31, dentro de la región del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) clase III. El gen tiene un tamaño de 3,6 Kb y está conformado por cuatro exones; el primero se encarga de codificar una proteína precursora de 233 aminoácidos, mientras que los tres restantes codifican para cada uno de los monómeros que conforman la proteína activa. El gen codificante del TNF- $\beta$  está ubicado a 1,2 Kb del TNF- $\alpha$ . La expresión de ambos genes está regulada de forma independiente (Ibelgaufts, 1995). Cabe señalar que el locus de TNF es altamente polimórfico, habiéndose descrito 5 microsatélites y al menos 19 polimorfismos de un único nucleótido (Cornelis, 1999; Nedospasov *et al.*, 1991; Udalova *et al.*, 1993). Por ejemplo, la mutación A84V y la

V91A reduce la toxicidad de TNF casi por completo, y la delección de 7 amino ácidos en el extremo N terminal y el cambio de Pro8Ser9Asp10 por ArgLysArg resulta en una proteína mutada con una afinidad 10 veces superior por el receptor (Muteins).

El TNF- $\alpha$  lo encontramos como una proteína soluble, no glicosilada y en una estructura de hojas  $\beta$  antiparalelas de 157 amino ácidos y de un tamaño de 17 kDa. TNF- $\alpha$  Se procesa a partir de un precursor de 233 amino ácidos y 26 kDa unido a la membrana, gracias a la acción de la metaloproteinasa ADAM-17 o TACE (Kriegler *et al.*, 1988). El TNF- $\alpha$ , se secreta principalmente por células del sistema inmune (monocitos, macrófagos, neutrófilos, células NK y linfocitos T), aunque su ARNm se encuentra también en otros tipos celulares, como fibroblastos, astrocitos y osteoblastos (Dinarello *et al.*, 1999; Rigby, 2000). Una vez procesadas las moléculas de TNF- $\alpha$  forman homotrímeros.

La respuesta al TNF- $\alpha$  depende directamente de la unión a sus receptores (Figura 2). Hasta el momento se conocen dos subtipos de receptores anclados en la membrana celular: TNF-R1 (CD120a, p55, o p60) y TNF-R2 (CD129b, p80, o p75). Ambos tipos de receptores forman parte de la familia de receptores del TNF entre cuyos miembros se incluyen el antígeno Fas (inductor de apoptosis, también llamado Apo-1 o CD95), CD27 (antígeno de activación de células T), CD30 (marcador del linfoma de Hodgkin) y CD40 (antígeno de células B) todos ellos comparten la característica de secuencias ricas en cisteína en sus dominios extracelulares de su dominio N-terminal extracelular. Los dos subtipos de receptores de TNF- $\alpha$  carecen de actividad metabólica propia (MacEwan, 2002a; MacEwan, 2002b), y requieren la unión de ligando para desencadenar la cascada de señalización gracias al acoplamiento de otras proteínas (TRADD, RIP, FADD y TRAF2) (Baud *et al.*, 2001). Es

más, su función y cinética difieren significativamente. La mayoría de los efectos biológicos conocidos del TNF- $\alpha$  están mediados por TNFR1, y genera respuestas celulares que incluyen la diferenciación, la proliferación, la activación de factor nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B) y la muerte celular, El TNF-R2 tiene una mayor afinidad hacia el mem-TNF, careciendo de dominio de muerte, por lo que su activación no es asociada a procesos apoptóticos.



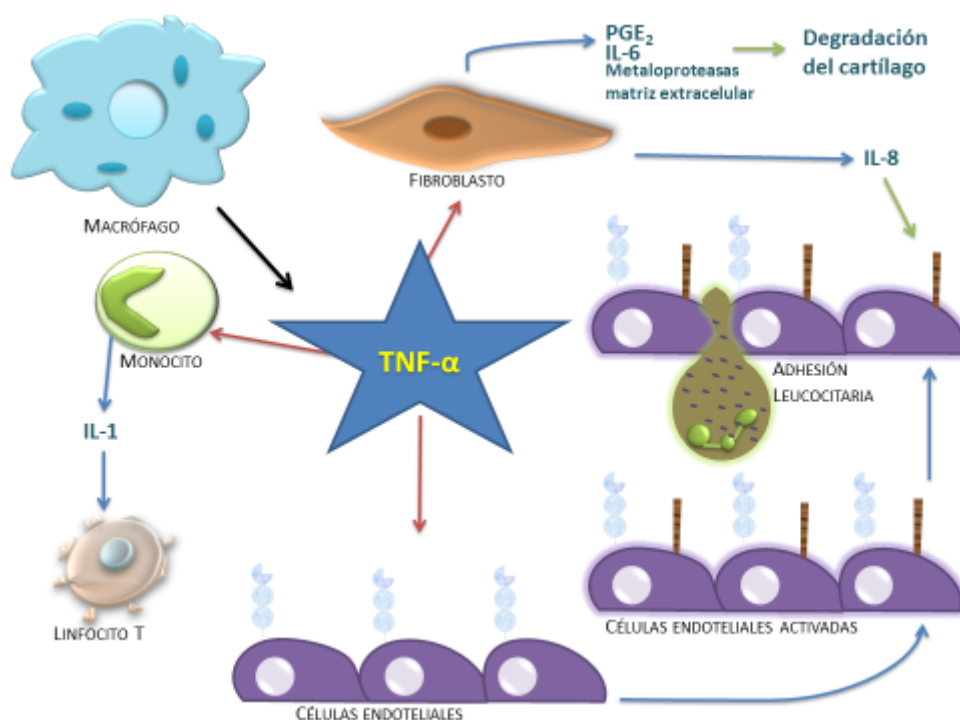
**Figura 2.** Vías de señalización intracelulares activadas por TNF- $\alpha$ .

Existe también un tercer grupo de receptores a los que TNF- $\alpha$  se unen, los receptores libres en solución (sTNF-R). Éstos son secretados por las células mononucleares sanguíneas a fluidos biológicos y afectan la actividad biológica y la biodisponibilidad del TNF- $\alpha$  a nivel sistémico (Dinarello *et al.*, 1999; Kolliaas *et al.*, 1999). Al capturar cierto número de moléculas de TNF- $\alpha$ , los sTNF-R actúan como inhibidores naturales ya que disminuyen los niveles de TNF- $\alpha$  disponible para activar



las células mononucleares. Se ha propuesto como una respuesta fisiológica a la inflamación, y así en determinadas enfermedades la artritis reumatoide, el lupus sistémico eritematoso, la esclerosis múltiple y algunas formas de osteoartritis, los niveles de sTNF-R son más elevados que en sujetos sanos.

El TNF- $\alpha$  es un autacoide altamente pleiotrópico del que se ha descrito funciones fisiológicas tanto beneficiosas como citotóxicas. Así, y dependiendo del tipo celular y de la predominancia de unas rutas sobre otras (muerte/supervivencia) el efecto final de la unión de TNF- a sus receptores, y una vez integradas las distintas vías de señalización, puede ser de muerte (apoptosis) o proliferación celular. En el sistema inmune, el TNF- $\alpha$  es un mediador necesario y suficiente de la inflamación local y generalizada. El incremento de la concentración local de TNF- $\alpha$  provoca los signos clínicos cardinales de la inflamación: calor, rubor, tumor y dolor. El TNF- $\alpha$  amplifica y prolonga la respuesta inflamatoria, ya que su liberación activa a otras células que liberan otras citocinas (IL-1, IL-6 y HMGB1) y mediadores (eicosanoides, óxido nítrico y especies reactivas del oxígeno) perpetuando la respuesta inflamatoria (Wojdasiewicz *et al.*). Además, el TNF- $\alpha$  facilita la infiltración de neutrófilos y linfocitos T (Munoz-Fernandez *et al.*, 1998) (Figura 3).



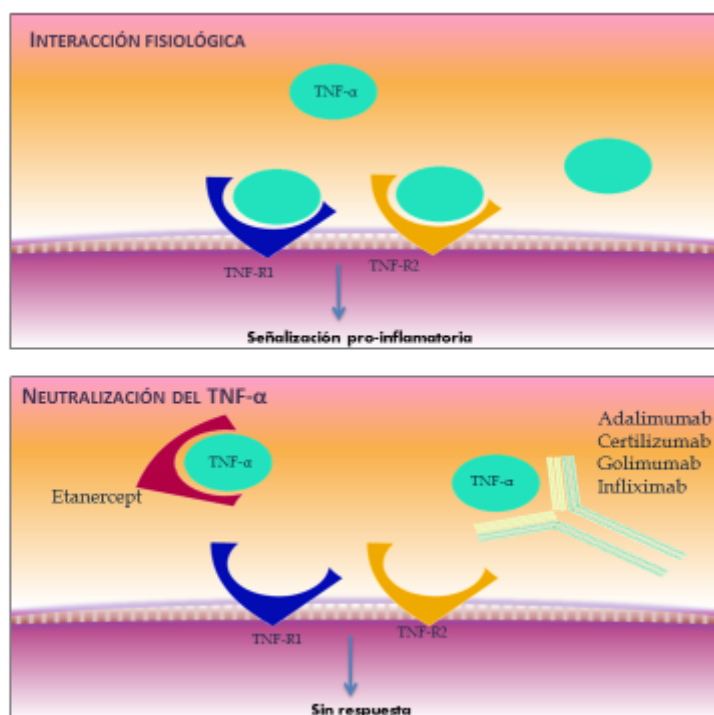
**Figura 3.** El TNF- $\alpha$  es un autacoide altamente pleiotrópico.

Además del sistema inmune, el TNF- $\alpha$  ejerce funciones en otros sistemas como el cardiovascular y el sistema nervioso central. En el corazón, un aumento sistémico de TNF- $\alpha$  media la lesión tisular deprimiendo el volumen sistólico cardiaco, induciendo trombosis microvascular y mediando en el síndrome vasculopléjico con vasoparálisis y extravasación masiva de líquido intravascular. El TNF- $\alpha$  en adipocitos, se ha asociado a un incremento en la resistencia a la insulina y a la obesidad (Bastard *et al.*, 2006; Dyck *et al.*, 2006) y a una pérdida de masa muscular asociada a la edad (Dirks *et al.*, 2006). En sistema nervioso, el TNF- $\alpha$  desempeña un papel importante durante el desarrollo y los procesos de aprendizaje. Se ha descrito que actúa como regulador negativo en la neurogénesis del cerebro adulto (Iosif *et al.*, 2006), y resulta clave en el mantenimiento de la plasticidad sináptica (Stellwagen *et al.*, 2006) ejerciendo funciones neuroprotectoras (Nakajima *et al.*, 2006). Los receptores

participan de manera diferencial en el SNC, concretamente, el TNF-R1 contribuye al daño neuronal y el TNF-R2 tiene un papel neuroprotector.

### 1.2.1. TNF- $\alpha$ como diana farmacológica.

Todo lo descrito hasta este punto hace que la Farmacología analice a TNF- $\alpha$  como una buena diana sobre la que desarrollar fármacos moduladores de sus efectos (Figura 4). Así, desde finales de los años 1990 han sido introducidos en el mercado fármacos biológicos anti-TNF destinados al tratamiento de procesos inflamatorios no asociados a infecciones (Kollias *et al.*, 2010).



**Figura 4.** Neutralización de TNF- $\alpha$  como mecanismo de acción de fármacos anti-TNF.

### 1.2.2. Fármacos anti-TNF- $\alpha$ .

Hoy día disponemos de cinco fármacos biológicos que antagonizan o inhiben el TNF- $\alpha$ . De ellos, cuatro son anticuerpos monoclonales dirigidos contra el TNF- $\alpha$  (adalimumab, certolizumab, golimumab, e infliximab) y una proteína de fusión (etanercept) que actúa como ligando del TNF- $\alpha$  (Tabla II).

- Adalimumab (Humira®), un anticuerpo monoclonal humano recombinante. Su unión específica a TNF- $\alpha$ , neutraliza su función biológica al bloquear su interacción con sus receptores en la superficie celular. Adalimumab modula la respuesta biológica inducida o regulada por el TNF- $\alpha$ , incluyendo cambios en los niveles de las moléculas de adhesión responsables de la migración leucocitaria (ELAM-1, VCAM-1, e ICAM-1 con una CI50 de 0,1-0,2 nM). Entre sus indicaciones terapéuticas se encuentra: la artritis idiopática juvenil, la artritis idiopática juvenil poliarticular, la artritis asociada a entesitis y la enfermedad de Crohn pediátrica. Está indicado en población pediátrica (> 2 años) (Adalimumab).
- Certolizumab (Cimzia®) es un anticuerpo monoclonal IgG pegilado carente del fragmento cristalizante (región Fc). El certolizumab neutraliza de forma selectiva el TNF $\alpha$  humano soluble y unido a membrana de forma dosis-dependiente pero no a TNF $\beta$ . Al carecer de la región Fc no fija el complemento ni provoca citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo *in vitro*. Tampoco induce apoptosis *in vitro* en los monocitos y linfocitos obtenidos de sangre periférica humana, ni degranulación de neutrófilos. Al tratarse de una estructura pegilada le confiere una mejor distribución en tejidos blandos, penetrando más en el tejido inflamado que otros anti-TNF. Dentro de sus

- indicaciones se encuentra, la artritis reumatoide, espondiloartritis axial, la espondilitis anquilosante, la espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de AS y la artritis psoriásica (Certolizumab).
- Golimumab (Simponi®) es un anticuerpo monoclonal humano que forma complejos estables de gran afinidad con las dos formas bioactivas del TNF- $\alpha$  humano, la soluble y la transmembrana. No hay evidencia de la unión de golimumab a otros ligandos de la superfamilia TNF, en particular TNF- $\beta$ . El golimumab no lisa monocitos humanos que expresan mem-TNF en presencia de complemento en células efectoras. Está indicado en la artritis reumatoide, la artritis psoriásica, la espondilitis anquilosante (Golimumab). Estudios muestran que presenta una afinidad y la actividad para neutralizar el TNF- $\alpha$  soluble humano es superior a la de infliximab y Adalimumab.
  - Infliximab (Remicade®) es un anticuerpo monoclonal IgG1 quimérico humano-murino. Debe ser administrado por vía intravenosa durante un período de 2 horas. Dentro de sus indicaciones terapéuticas se encuentra la artritis reumatoide, la enfermedad de Crohn (en adultos y en pediatría) y la colitis ulcerosa (Remicade®).
  - Etanercept (Enbrel®), es una proteína dimérica construida fusionando dos dominios extracelulares del TNF-R2 y la porción Fc de la IgG1 humana. Dicha Fc contiene la región bisagra, las regiones CH2 y CH3, pero no la región CH1 de la IgG1. Etanercept se une al TNF- $\alpha$  y lo inactiva biológicamente, impidiendo que el TNF- $\alpha$  se una a sus receptores. Dentro de sus indicaciones terapéuticas

se encuentra la artritis reumatoide, la artritis idiopática juvenil poliarticular, y la artritis psoriásica (Enbrel®).

Tabla II. Fármacos biológicos anti-TNF $\alpha$ . Características.

Fármaco	Fármaco biológico	Indicación	Posología	Vida media (días)
<b>Adalimumab</b>	Ac monoclonal humano	AR, EA, APs Psoriasis EC, AIJ	SC, 40 mg cada 2 semanas	10-20
<b>Certolizumab pegilado</b>	Ac monoclonal IgG pegilado	AR	SC, 400mg semanas 0,2 y 4, posteriormente 200mg /2 semanas	14
<b>Golimumab</b>	Ac monoclonal humano	AR, EA, APs	SC, 50mg, cada 4 semanas	12
<b>Infliximab</b>	Ac monoclonal quimérico ratón/humano	AR, EA, APs, EC	IV, 5mg/ kg semanas 0, 2 y 6, y posteriormente cada 8 semanas	9,5
<b>Etanercept</b>	Proteína de fusión	AR, EA, APs, Psoriasis, AIJ	SC, 25mg sc, 2 veces /semana o 50mg sc/semana	3-4

AIJ, artritis idiopática juvenil; APs, Artritis psoriásica; AR, Artritis reumatoide; EA, Espondilitis Anquilosante; EC, enfermedad de Crohn.

No obstante aunque el tratamiento con un fármaco anti-TNF con frecuencia mejora los síntomas de la enfermedad, podría no invertir la fisiopatología subyacente. Es más, no hay datos que avalen la superioridad de un fármaco anti-TNF sobre otro, por lo que la elección concreta depende del criterio médico y de las circunstancias particulares de cada paciente.

De norma general, podemos decir que, si bien los fármacos anti-TNF- $\alpha$  son bien tolerados, debido a que TNF- $\alpha$  es un mediador de la inflamación y de la respuesta inmune celular, existe la posibilidad de que afecten a las defensas del paciente. Es por ello que entre sus reacciones adversas notificadas más frecuentes se encuentra las infecciones (nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior y sinusitis),

reacciones en el lugar de inyección (eritema, picores, hemorragia, dolor o hinchazón). Y su uso está contraindicado en pacientes con tuberculosis activa u otras infecciones graves (sepsis e infecciones oportunistas), se ha descrito casos, con desenlace fatal, de reactivación de la hepatitis B en portadores crónicos del virus. Debido a sus efectos a nivel cardiaco los anti-TNF- $\alpha$  no son aconsejados en pacientes con una insuficiencia cardiaca moderada a grave (NHA clases III/IV). Y, a las mujeres en edad fértil se les recomienda firmemente utilizar un método anticonceptivo adecuado para prevenir el embarazo y continuar su uso durante al menos cinco meses tras el último tratamiento con este tipo de fármacos (Adalimumab; Certolizumab; Enbrel®; Golimumab; Remicade®).

Así, podemos afirmar que la manipulación farmacológica selectiva de las citocinas supone una oportunidad de tratamiento que dé respuesta a patologías que cursan con inflamación de difícil tratamiento con los fármacos actuales. El TNF- $\alpha$  constituye una buena diana farmacológica sobre la que la Biofarmacia aúna esfuerzos en generar fármacos con una altísima especificidad y una buena biodisponibilidad.

### I.3. Calidad de Vida.

La Organización Mundial de la Salud define la calidad de vida como “la percepción del individuo de su posición en la vida en el contexto de la cultura y sistema de valores en los que vive y en relación con sus objetivos, expectativas, estándares y preocupaciones” (OMS, 1995). Es por tanto una definición que pone un especial énfasis en el aspecto subjetivo y la pone en relación con los objetivos, expectativas y preocupaciones del individuo. Esta definición está también en relación con la que la propia organización realiza de salud, identificando los conceptos de

salud y bienestar. No es ésta la única definición que se ha dado, ya que se han realizado otras aproximaciones a este concepto aunque con contenido similar (Tabla III) (Urzúa *et al.*, 2012).

*Tabla III: Algunas definiciones para el concepto de calidad de vida.*

<b>Autor (año)</b>	<b>Definición</b>
Homquist (1982)	Grado de satisfacción de necesidades en las esferas física, psicológica, social, de actividades, material y estructural (Homquist, 1982).
Ferrans (1990)	Bienestar de una persona derivado de la satisfacción o insatisfacción con áreas que son importantes para ella (Ferrans, 1990).
OMS (1995).	Percepción del individuo de su posición en la vida en el contexto de la cultura y sistema de valores en los que vive y en relación con sus objetivos, expectativas, estándares y preocupaciones (OMS, 1995).
Martin (1998)	Tamaño de la brecha entre las expectativas individuales y la realidad (Martin <i>et al.</i> , 1998).
Haas (1999).	Evaluación multidimensional de circunstancias individuales de vida en el contexto cultural y valórico al que se pertenece (Haas, 1999).

Modificado de (Urzúa *et al.*, 2012).

A pesar de ser relativamente sencilla, esta definición tiene también sus problemas a la hora de aplicarla para describir de forma operativa el impacto de la enfermedad en la calidad de vida, ya que las expectativas y objetivos de los individuos pueden cambiar a lo largo del tiempo, y además pueden estar limitados por una determinada patología o no según no sólo de la gravedad de los síntomas, sino también de las expectativas individuales.

Por otra parte el concepto de calidad de vida, al poner el énfasis en aspectos del bienestar individual, plantea también problemas de índole ético (Roque Sanchez, 2008), ya que de esta forma el objetivo del bienestar y de la capacidad de participar



en el proceso productivo social pueden provocar la sensación de que el valor de la vida depende de su “calidad”. No obstante, y teniendo en cuenta que el concepto de calidad de vida debe basarse siempre en la dignidad de la persona, tiene una gran utilidad a la hora de evaluar aspectos habitualmente no contemplados sobre el efecto de la enfermedad y el impacto de los tratamientos en la vida de la persona enferma. Surge así el “concepto de calidad de vida relacionada con la salud”. Frente a otras medidas clásicas del estado de salud y enfermedad que evalúan principalmente síntomas, la medida de la calidad de vida en relación con la salud puede aportar una visión del impacto global de la enfermedad y/o del tratamiento, así como incorporar la percepción del paciente al evaluar los resultados de una intervención sanitaria.

También podemos afirmar que el concepto de calidad de vida relacionada con la salud es multidimensional, relacionado con aspectos como el impacto individual del tratamiento y de la enfermedad, con la capacidad funcional, con los roles sociales y la percepción mental del paciente. Por ejemplo, en el instrumento WHOQOL, el reconocimiento de la naturaleza multidimensional del concepto de calidad de vida se refleja en su estructura organizada en torno a seis dominios: físico, psicológico, nivel de autonomía, relaciones sociales, ambiente y espiritualidad/religión/creencias.

Por lo tanto y en resumen podemos afirmar que el concepto de calidad de vida en relación con la salud es multidimensional, personal y subjetivo. Esto también condiciona que el valor de cada dimensión puede variar a lo largo de la vida, lo que provoca que algunos autores intenten incorporar aspectos evolutivos en su evaluación específica (Urzúa *et al.*, 2012).

Para la medición de la calidad de vida relacionada con la salud se pueden usar básicamente dos tipos de cuestionarios. En primer lugar cuestionarios generales, que

aunque no han sido diseñados para ningún tipo de paciente en concreto, tiene la ventaja de dar una visión más global del estado de salud del individuo y permiten comparar el deterioro producido por enfermedades muy diversas (Solis Garcia del Pozo *et al.*, 2003). En segundo lugar están los cuestionarios realizados específicamente para alguna patología en concreto o grupo de patologías. Tiene la ventaja sobre los anteriores de una teórica mayor sensibilidad y poder discriminativo, aunque con un valor más limitado en intervenciones poblacionales. En el caso que nos ocupa en la presente tesis para las espondiloartropatías, existen cuestionarios específicos como en ASQoL (Mease; Zochling).

Entre los cuestionarios desarrollados para medir calidad de vida relacionada con la salud, además del ya mencionado WHOQOL desarrollado por un grupo de expertos a instancias de la OMS (Power *et al.*, 1999; Skevington *et al.*, 2004), se han elaborado múltiples instrumentos, algunos de los más importantes de los usados en enfermedades del aparato locomotor y patología espinal se citan en la Tabla IV.

*Tabla IV: Algunos de los cuestionarios desarrollados para medir la calidad de vida relacionada con la salud en espondiloartropatías.*

<b>Instrumento</b>	<b>Referencia</b>	<b>Ítems</b>	<b>Dominios</b>
Nottingham health profile.	(Hunt <i>et al.</i> , 1980)	36	6
Sickness Impact Profile (SIP).	(Bergner <i>et al.</i> , 1981)	136	12
Short Form 36 Health questionnaire (SF-36).	(Ware <i>et al.</i> , 1992)	36	8
Ankylosing spondylitis quality of life scale (ASQoL).	(Doward <i>et al.</i> , 2003)	18	--
Dermatology Life Quality Index (DLQI).	(Finlay <i>et al.</i> , 1994)	10	--
Psoriatic arthritis quality of life (PSAQoL).	(McKenna <i>et al.</i> , 2004)	20	--

Entre otras escalas utilizadas y que pueden servir de complemento a estos cuestionarios y a la vez completar la evaluación de estos pacientes, están las escalas de discapacidad como el HAQ-DI (Solis Garcia del Pozo *et al.*, 2003). Aunque ésta no se trata de una escala de calidad de vida propiamente dicha, puede servir de complemento y de hecho se usa en una gran proporción de estudios con artritis psoriásica junto al resto de escalas de calidad de vida.

A continuación describiremos de forma algo más exhaustiva los cuestionarios más importantes en los que vamos a basar los resultados de la presente tesis.

### **I.3.1. Cuestionarios de calidad de vida:**

A continuación, y de una forma breve se presenta los cuestionarios más comúnmente utilizados para la determinación de la calidad de vida de pacientes con espondiloartropatías.

#### *El Índice de Calidad de Vida en Dermatología (DLQI):*

Es una escala simple que fue desarrollada en Gran Bretaña por Finlay y Khan a fin de disponer de un instrumento de calidad de vida específico en Dermatología (Finlay *et al.*, 1994). Se usa en adultos a partir de los 16-18 años de edad. Existe una versión para niños, el *Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI)*.

Los 10 ítems de que consta el cuestionario evalúan diferentes dimensiones de salud agrupables en categorías: síntomas y percepciones (ítems: 1-2), actividades diarias (ítems 3- 4), ocio (ítems 5-6), trabajo/estudio (ítem 7), relaciones interpersonales (ítems 8-9), tratamiento (ítems 10). Cada una de las preguntas del

cuestionario incluye una escala tipo Likert con cuatro posibles respuestas: “muchísimo”, “mucho”, “un poco” “en absoluto”. Las puntuaciones según las respuestas son: 3, 2, 1, 0 respectivamente y además hay una quinta opción de respuesta: “no procedente” que puntúa como 0. La puntuación final se obtiene por la suma de los diferentes ítems. El rango de valores varía entre 0 y 30, de forma que cuanto mayor es su valor el impacto sobre la calidad de vida aumenta. Tiene la ventaja de que puede ser autoadministrado por el paciente y es lo suficientemente breve como para que pueda ser usado en la práctica diaria.

#### *Short Form 36 Health questionnaire (SF-36)*

El cuestionario de salud SF-36 es uno de los instrumentos de calidad de vida relacionada con la salud más utilizados y más evaluados. Fue diseñado por Ware a principios de los 90 (Ware *et al.*, 1992) y constituye un instrumento adecuado para su uso en investigación y en la práctica clínica, por sus buenas propiedades psicométricas.

Está compuesto por 36 ítems que están agrupados en ocho dominios principales que son: funcionamiento físico, rol físico, dolor corporal, salud general, vitalidad, funcionamiento social, rol emocional y salud mental del paciente. Adicionalmente, el SF-36 incluye una pregunta sobre el estado de salud general respecto al año anterior, aunque esta pregunta no se utiliza para ninguna de las puntuaciones de los dominios anteriormente citados. Los ítems son agregados y codificados para dar una puntuación de cada dominio que va del 0 (peor puntuación) a 100 (el mejor estado de salud). Además el cuestionario permite el cálculo de dos

puntuaciones resumen, la física y la mental. Esto se realiza mediante la suma ponderada de las ocho dimensiones principales (para el resumen físico: funcionamiento físico y rol físico, dolor corporal, salud general y vitalidad; para el resumen mental: salud general, vitalidad, funcionamiento social, rol emocional y salud mental).

Tabla V: Contenido de las escalas del SF-36 (tomado de (Vilagut *et al.*, 2005)).

		Significado de las puntuaciones de 0 a 100	
Dimensión	Nº Datos	-Peor- puntuación (0)	-Mejor-puntuación (100)
Función física	10	Muy limitado para llevar a cabo todas las actividades físicas, incluido bañarse o ducharse, debido a la salud.	Lleva a cabo todo tipo de actividades físicas incluidas las más vigorosas sin ninguna limitación debido a la salud.
Rol Físico	4	Problemas con el trabajo u otras actividades diarias debido a la salud física.	Ningún problema con el trabajo y otras actividades diarias debido a la salud física.
Dolor corporal	2	Dolor muy intenso y extremadamente limitante.	Ningún dolor ni limitaciones debidas a él.
Salud general	5	Evalúa como mala la propia salud y cree posible que empeore.	Evalúa la propia salud como excelente
Vitalidad	4	Se siente cansado y exhausto todo el tiempo	Se siente muy dinámico y lleno de energía todo el tiempo.
Función social	2	Interferencia extrema y muy frecuente con las actividades sociales normales, debido a problemas físicos o emocionales.	Lleva a cabo actividades sociales normales sin ninguna interferencia debido a problemas físicos y emocionales.
Rol emocional	3	Problemas con el trabajo y otras actividades diarias debido a problemas emocionales.	Ningún problema con el trabajo y otras actividades diarias debido a problemas emocionales.
Salud mental	5	Sentimiento de angustia y depresión durante todo el tiempo.	Sentimiento de felicidad, tranquilidad y calma durante todo el tiempo.
Ítem de Transición de salud	1	Cree que su salud es mucho pero ahora que hace 1 año.	Cree que su salud general es mucho mejor ahora que hace 1 año.

Existe una versión española del cuestionario que ha demostrado buenas características métricas comparables a las del instrumento general (Vilagut *et al.*, 2005). El cuestionario está diseñado para ser autoadministrado (aunque también es

aceptable la entrevista personal o telefónica) y está pensado para personas mayores de 14 años de edad (Arostegui Madariaga *et al.*, 2008).

Posteriormente se ha desarrollado la versión 2 del cuestionario con el objetivo de mejorar las características métricas del rol emocional y rol físico (Ware *et al.*, 2000). También se han desarrollado otras versiones más breves del cuestionario con subconjunto de ítems del SF-36, como el SF-12 con 12 ítems, o el SF-8 que contiene un único ítem para cada uno de los dominios.

El SF-36 también tiene algunas limitaciones. Por ejemplo, hay aspectos de salud importantes que no incluye como son los trastornos del sueño, la función cognitiva, la función familiar o la función sexual. Esto debe tenerse en cuenta en aquellas patologías en los que estos aspectos son importantes. Además, puede presentar problemas para su aplicación en las personas mayores, especialmente en pacientes ancianos hospitalizados ya que dejan una mayor proporción de respuestas en blanco (Vilagut *et al.*, 2005). A pesar de estas dificultades es uno de los cuestionarios más utilizados y de mayor difusión y es probablemente la medida de calidad de vida relacionada con la salud más usada en artritis psoriásica.

#### *El Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI).*

Se introdujo y se publicó en el año 1980 por el Centro de Artritis Reumatoide de la Universidad de Stanford. Es uno de los primeros cuestionarios de salud que se diseñó como medida de resultados clínicos (Fries *et al.*, 1980). Puede ser realizado mediante vía e-mail, telefónicamente, o en la consulta médica. Puede ser

autoadministrado y tan sólo precisa 5 minutos para cumplimentarse y menos de 1 minuto para puntuarlo (Bruce *et al.*, 2005). En realidad mide la discapacidad, que constituye un componente de la calidad de vida relacionada con la salud (Bruce *et al.*, 2003).

Contiene 20 ítems que se incluyen en 8 categorías que representan diferentes actividades funcionales: vestirse y asearse, levantarse, comer, caminar, higiene, alcanzar, prensión y otros. Hay 4 niveles de respuesta para cada ítem que se puntúan de 0- 3: 0: significa sin dificultad, 1 con alguna dificultad, 2: con mucha dificultad 3: incapaz de hacerlo. El HAQ-DI tiene una alta correlación con medidas analíticas, clínicas y con medidas de calidad de vida como el Euroquol y el SF-36, además de con la capacidad de trabajo y productividad. Ha sido empleado ampliamente en estudio de pacientes con artritis psoriásica a la vez que el SF-36 y otros cuestionarios de calidad de vida, lo que ha llevado a que lo consideremos en el presente trabajo (Husted *et al.*, 2001; Mease, 2009).

### **I.3.2. Calidad de vida en pacientes con espondiloartropatías.**

De una forma más específica a esta tesis doctoral, podemos decir que son varios los ensayos clínicos que analizan la calidad de vida en pacientes con espondiloartropatías (Genovese *et al.*, 2007; Gladman *et al.*; Kavanaugh *et al.*, 2007; Mease *et al.*, 2005; Mease *et al.*). Muy brevemente, y ya que será tratados más adelante, se encuentran artículos que emplean el DLQI para medir la calidad de vida en la artritis psoriásica (Genovese *et al.*, 2007; Gladman *et al.*; Mease *et al.*, 2005). Se han encontrado ensayos que utilizan el Health Assessment questionnaire disability

index como medida de respuesta al tratamiento con anti-TNF en pacientes con artritis psoriásica (Genovese *et al.*, 2007; Kavanaugh *et al.*, 2007; Mease *et al.*, 2005; Mease *et al.*) y el SF-36 se ha utilizado para valorar el efecto de los fármacos biológicos anti-TNF sobre la calidad de vida en pacientes con artritis psoriásica (Genovese *et al.*, 2007; Gladman *et al.*; Kavanaugh *et al.*, 2007; Mease *et al.*, 2005; Mease *et al.*).

#### I.4. Revisión sistemática.

El centro de la Cochrane define una revisión sistemática como la agrupación de estudios que tiene por objetivo reunir toda la evidencia empírica que cumple unos criterios de elegibilidad previamente establecidos, con el fin de responder una pregunta específica de investigación (Chochrane). Existe otro tipo de revisiones más o menos específicos que abarcan temas más o menos concretos, pero que no emplean un método sistemático (Tabla VI).

Tabla VI. Revisiones. Tipos y características (modificado de (Sackett *et al.*, 1991)).

Revisión	Término general par todo intento que sintetice los resultados y las conclusiones de dos o más publicaciones relacionadas de un tema dado.
Sistemática	Cuando una revisión se esfuerza en la identificación exhaustiva, a través de la toda la literatura de un tema dado, valorando su calidad y sintetizando sus resultados.
Meta-análisis	Cuando una revisión sistemática incorpora una estrategia estadística específica para reunir los resultados de varios estudios en un sola estimación.

La Medicina Basada en la Evidencia utiliza la revisión sistemática para sintetizar y valorar los resultados de los estudios publicados en la resolución de un problema concreto y delimitado. El adjetivo “sistemática” hace referencia al empleo de un método claro para obtener los datos, resumirlos y presentarlos a la comunidad. La realización de una revisión sistemática no es una tarea sencilla, y una serie de



etapas que vienen resumidas en la tabla VII (para revisión monográficas (Cano-Cuenca *et al.*, 2014; Crowther *et al.*, 2010; Ferreira González I, 2011; Meseguer-Guaita)).

Tabla VII. Revisión sistemática. Etapas.

1º Formulación del problema o pregunta de investigación	Aspecto concreto y claramente definido (pacientes, intervención, comparación, resultados a valorar).
2º Especificación de los criterios de inclusión y exclusión de estudios.	Criterios referidos al tipo y características de: los estudios (pacientes; diagnósticos, intervención, duración, dosis. Plantearse antes de iniciar la revisión.
3º Sistematización del plan de búsqueda.	Fuentes o bases de datos (en ciencias de la Salud: MEDLINE, EMBASE <i>Cochrane library</i> , <i>clinicaltrials.gov</i> (Aalaei-Andabili <i>et al.</i> , 2012)). Estrategia de búsqueda clara y reproducible (términos, bases de datos y fecha en de la búsqueda).
4º Obtención y selección de los estudios.	Obtener/delimitar trabajos a utilizar en la síntesis cualitativa. Criterios de selección y exclusión previamente especificados. Diagrama de flujo. Dos revisores independientes.
5º Lectura crítica de la calidad de los estudios:	Calidad de los estudios (escala Jadad (Chalmers <i>et al.</i> , 1981; Higgins JPT, 2011; <a href="http://dxsp.sergas.es">http://dxsp.sergas.es</a> , (consultado en septiembre 2013).; Jadad <i>et al.</i> , 1996)) y posibilidad de sesgo ( <i>Cochrane handbook for systematic reviews of interventions</i> (Higgins JPT, 2011)).
6º Combinación de los resultados: meta-análisis.	Síntesis estadística de los datos de los estudios. Estimación ponderada cuantitativa de la intervención (odds ratio, riesgo relativo o diferencia de riesgo, o de medias).
7º Conclusiones e interpretación de los resultados.	Discusión, aplicabilidad e implicación de los resultados. Respuesta al problema, pruebas científicas. Sugerencias para futuras investigaciones.

En determinadas ocasiones, una revisión sistemática contiene un análisis estadístico, conocido como “meta-análisis”, y técnicas complementarias como el análisis de sensibilidad y el análisis de subgrupos (Molinero, (consultado el 25 de Julio de 2013).) que puede aportar un valor numérico que sirve como estimador

cuantitativo global del efecto de una intervención sanitaria que se está revisando (Ferreira González I, 2011; McConnell, 2007).

La realización de una revisión sistemática/meta-análisis presenta ventajas y ayuda a completar el conocimiento sobre las intervenciones en salud, ya que reduce el sesgo en la obtención de las conclusiones y ofrece un resumen de la evidencia mediante la generación de un estimador del efecto global (Fraga Fuentes MD, 2013). Este estimador tendrá teóricamente un mayor poder estadístico que el obtenido para los ensayos clínicos individuales. De esta manera, la realización de una revisión sistemática y meta-análisis puede ser de especial utilidad en el caso de existir varios ensayos clínicos con conclusiones aparentemente confusas o contradictorias (Egger *et al.*, 2002; Laporte, 1993). Por otro lado, las revisiones sistemáticas permiten la identificación de lagunas de conocimiento y el establecimiento de la necesidad o no de investigación adicional (Egger *et al.*, 2002; Fraga Fuentes MD, 2013).

A pesar de estas enormes ventajas, también tienen limitaciones (Tabla VIII). Así, la calidad de sus resultados depende de la de los estudios primarios y la interpretación en caso de heterogeneidad puede ser muy complicada (Espallargues i Carreras M, 2006).

Tabla VIII: Ventajas y limitaciones de la realización de un meta-análisis (basado en (Espallargues i Carreras M, 2006)).

Ventajas	Limitaciones
Mayor validez externa.	Distorsionado por sesgo de selección, decisiones metodológicas,...
Más precisión en la estimación del efecto.	La validez depende de la calidad de los estudios individuales.
Detección de diferencias que no detectan estudios individuales con potencia estadística insuficiente.	Con heterogeneidad la interpretación es difícil.
Valoración de la heterogeneidad entre los estudios y sugerir hipótesis que la expliquen.	No deben suponer un desincentivo para realizar buenos estudios individuales.
Examen visual (gráfico) de los estudios individuales.	
Es menos “costoso” que un nuevo ensayo clínico con una muestra grande de pacientes.	

La calidad en la presentación de una revisión sistemática puede ser evaluada siguiendo la declaración Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analyses (PRISMA) que supone una actualización y ampliación de la declaración Quality Of Reporting Of Meta-analysis (QUOROM) (Moher *et al.*, 1999; Urrutia *et al.*, 2010; Urrutia *et al.*, 2013).

Finalmente resaltar que, según la propuesta de la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) y la Agència d'avaluació de tecnologia Mèdica (Jovell *et al.*, 1995), el meta-análisis es considerado dentro de la evidencia más alta (evidencia 1) y su sola presencia genera grados de recomendación A.

A modo de ejemplo comentaremos la revisión sistemática llevada a cabo por Aaltonen y colaboradores en el 2012, donde analizaron la eficacia y la seguridad de

los diferentes fármacos anti-TNF (adalimumab, certolizumab pegol; etanercept; golimumab; e infliximab) en el tratamiento de la artritis reumatoide. En la Figura 5 se recoge el diagrama de flujo de dicha revisión sistemática, donde se pueden observar los criterios de inclusión y exclusión. En el, 41 artículos que hacían referencia a 26 ensayos clínicos fueron incluidos tras la revisión sistemática en un meta-análisis. Como muestra la Figura 5, los fármacos anti-TNF resultaron más eficaces que el placebo en todos los tiempo ensayados, si bien resultaban comparables a los pacientes tratados con metotrexato (Aaltonen *et al.*, 2012). La combinación de fármacos anti-TNF y metotrexato fue superior a los tratamientos con metotrexato o con anti-TNF solos. Otra de las conclusiones alcanzadas en esta publicación fue que el incremento de las dosis no está acompañado con un incremento en la eficacia. Finalmente, los autores muestran como la seguridad de los fármacos anti-TNF es comparable a metotrexato y al placebo (Aaltonen *et al.*, 2012).

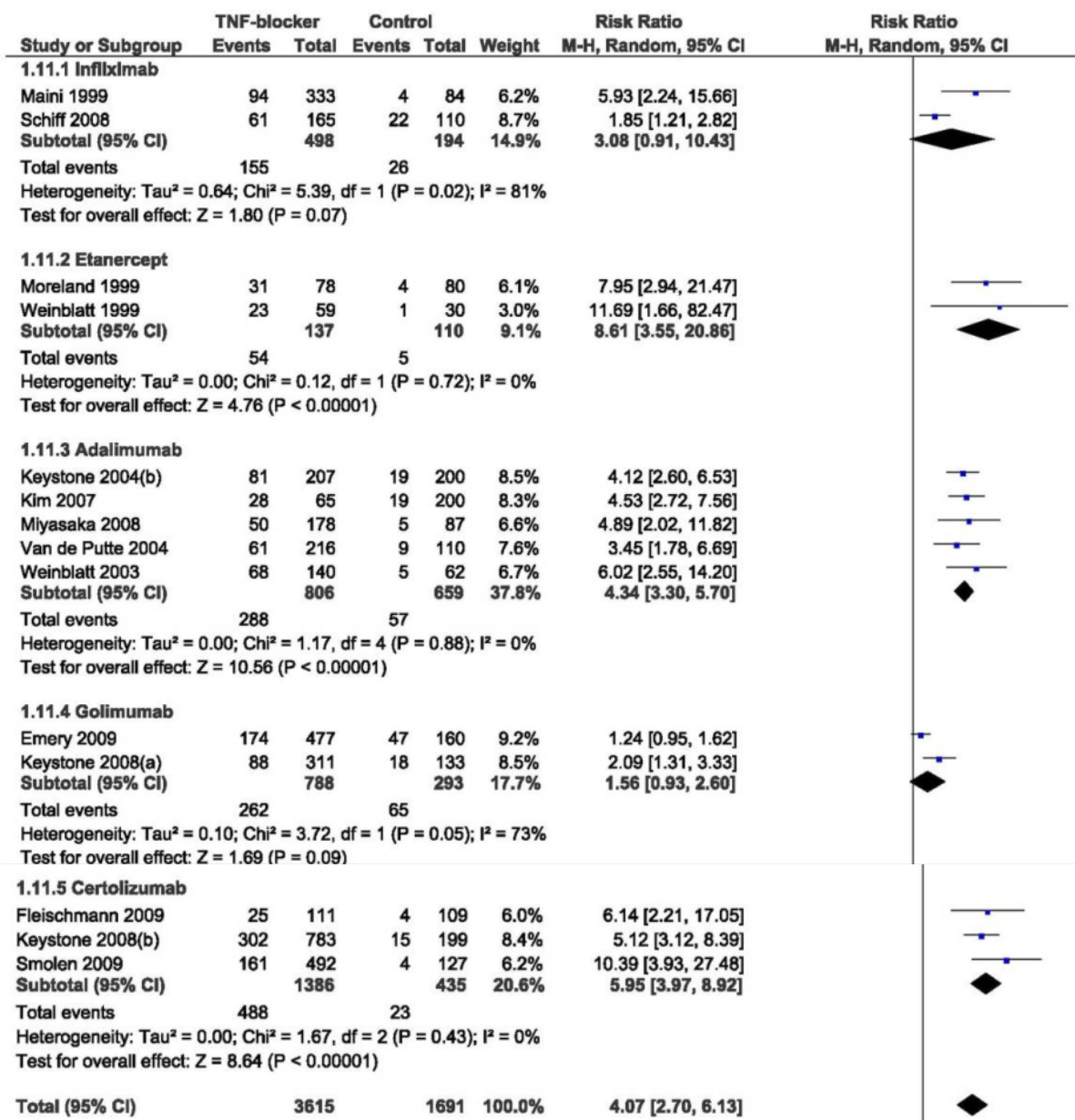


Figura 5. Forrest plata que resume la eficacia de los fármacos anti-TNF. Tomado de (Aaltonen *et al.*, 2012).



## II. Hipótesis





La introducción en la terapéutica de los fármacos biológicos, entre los que se encuentran los anti-TNF $\alpha$ , ha supuesto un giro importante en el manejo de pacientes con espondiloartropatías. La revisión sistemática es una técnica que permite alcanzar conclusiones globales de la evidencia científica. Gracias a ella hoy conocemos la eficacia y la seguridad de estos fármacos. La mejora de la calidad de vida de estos pacientes es quizás uno de los objetivos más importantes en el tratamiento, como así lo refleja el hecho de que diversos ensayos clínicos incluyan dentro de sus objetivos el conocer las variaciones en estos aspectos. Llama la atención el desconocimiento del efecto global de estos fármacos anti-TNF sobre escalas de calidad de vida. Es por ello que postulamos que la realización de una revisión sistemática y de la posible inclusión de un meta-análisis posterior de los ensayos clínicos publicados sobre calidad de vida y el uso de fármacos anti-TNF-alfa constituye una buena herramienta para el conocimiento de dichos efectos.



### **III. Objetivos**



El objetivo general de esta Tesis Doctoral es conocer los efectos de los tratamientos con fármacos biológicos anti-TNF- $\alpha$  sobre parámetros de calidad de vida en pacientes con artritis psoriásica y espondilitis anquilosante.

Presenta como objetivos específicos los siguientes:

1. Conocer el efecto de los fármacos anti-TNF- $\alpha$  sobre la calidad de vida de pacientes con artritis psoriásica.
2. Determinar la eficacia de los fármacos anti-TNF- $\alpha$  sobre la discapacidad de los pacientes con artritis psoriásica.
3. Conocer el efecto de los fármacos anti-TNF- $\alpha$  sobre la calidad de vida de pacientes con espondilitis anquilosante.
4. Detectar que aspecto de la calidad de vida medida mediante el cuestionario SF-36 es modulado por los fármacos anti-TNF- $\alpha$  en pacientes con espondilitis anquilosante.



## **IV. Material y Métodos**





Para lograr los objetivos propuestos se ha realizado una revisión sistemática de los ensayos clínicos que comparan fármacos anti-TNF- $\alpha$  con placebo y que utilizan escalas de calidad de vida como una de las formas de evaluar los resultados del tratamiento. Para la inclusión de estudios en la presente revisión sistemática hemos seguido unos criterios de elegibilidad pasados en una estrategia “PICO” (pacientes, intervención, comparación y resultado).

#### **IV.1. Criterios de inclusión y exclusión de los estudios.**

Para que un estudio fuera incluido este debía estar realizados sobre pacientes mayores de 18 años de edad, sin restricción por raza o sexo. Se han incluido solamente ensayos clínicos aleatorizados. Para la artritis psoriásica hemos considerado la inclusión de ensayos clínicos que tengan las siguientes características:

- Que incluyan pacientes diagnosticados de artritis psoriásica activa
- Que comparen el uso de algún fármaco anti TNF-alfa (infliximab, adalimumab, etanercept, certolizumab) con placebo o con otro anti TNF.
- Que incluyan como variable de respuesta alguno de los siguientes cuestionarios: DLQI, HAQ-DI, SF-36.
- Con un seguimiento mínimo de 12 semanas.

Para la espondilitis anquilosante se han tomado los siguientes criterios de inclusión:

- Que incluyan pacientes con diagnóstico de espondilitis anquilosante (criterios de Nueva York modificados).
- Que comparen el uso de algún fármaco anti TNF-alfa con placebo o con otro fármaco anti TNF- $\alpha$ .

- Que incluyan como variable respuesta alguno de los siguientes cuestionarios: SF-36, HAQ-DI, ASQOL.
- Con un seguimiento mínimo de 12 semanas.

Los criterios de exclusión en los dos casos fueron los siguientes:

- Ensayos no aleatorizados, estudios observacionales de cohortes o estudios que formen parte o sean extensiones de otros estudios primarios y que no aporten datos comparativos entre fármacos anti-TNF alfa con placebo u otros fármacos.
- Estudios no comparativos.
- No adecuada especificación de la dosis usada, de la forma o periodo de administración.
- Estudios con menos de 12 semanas de seguimiento.
- Estudios en los que se incluyan pacientes con diferentes diagnósticos y no diferencien los datos de aquellos que padecen diferentes espondiloartropatías (principalmente espondilitis anquilosante y artritis psoriásica).

## **IV.2. Búsqueda bibliográfica y selección de artículos.**

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica en MEDLINE con los siguientes términos de búsqueda: (“tumor necrosis factor” OR “TNF” OR “anti tnf”) AND (“quality of life” OR “QL”) AND (“spondyloarthritis” OR “spondyloarthropathies” OR “spondylitis”). La fecha de la última búsqueda fue realizada el 3 de septiembre del 2014. Esta búsqueda se ha completado mediante la consulta de la bibliografía de los ensayos encontrados con la búsqueda en MEDLINE.

Tras la búsqueda electrónica se seleccionaron los artículos de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión. Se discutió entre la autora y los directores la posible

discrepancia que pudiera surgir en la selección de artículos para la revisión. La búsqueda quedó documentada en un diagrama de flujo como el propuesto por la declaración PRISMA para las revisiones sistemáticas.

Se realizó también una valoración de la calidad de cada uno de los estudios así seleccionados utilizando para ello la escala de Jadad (Jadad *et al.*, 1996). La escala de Jadad, puntúa los ensayos clínicos de 0 a 5 en función de la respuesta afirmativa o no a cada una de las siguientes cinco preguntas:

- ¿el estudio fue aleatorizado?
- ¿el estudio fue doble ciego?
- ¿están descritas las pérdidas y retiradas?
- ¿se describió y es adecuado el método para generar la secuencia de aleatorización?
- ¿las condiciones de enmascaramiento son adecuadas?

Se consideró que un artículo era de “buena calidad” si la puntuación es de 3 ó mayor, y de “baja calidad” si la puntuación es menor de 3. Se excluyeron por tanto de la revisión aquellos ensayos con una puntuación en la escala de Jadad menor de 3.

### IV.3. Extracción de los datos

Se extrajeron los siguientes datos de cada uno de los estudios seleccionados:

- Publicación:
  - Diseño del estudio.
  - Autor.
  - Año de publicación.

- Datos clínicos:
  - Características de los pacientes.
  - Diagnóstico.
  - Otros tratamientos administrados.
  
- Tratamiento anti-TNF- $\alpha$ :
  - Dosis administrada.
  - Forma e intervalo de administración.
  - Tiempo total de tratamiento.
  - Tiempo de seguimiento.
  
- Medidas de desenlace:
  - Medidas de calidad de vida usadas.
  - Resultados en las mismas.

#### **IV.4. Análisis estadístico.**

Se realizó un análisis estadístico empleando la diferencia de medias de los resultados de las escalas de HRQOL usadas para cada estudio y para el resultado global de los estudios con su intervalo de confianza del 95% como medida de incertidumbre. La heterogeneidad entre los estudios fue calculada usando la  $\chi^2$  de heterogeneidad y la  $I^2$  como medida de inconsistencia. Se ha usado para los cálculos un modelo de efectos fijos, excepto en el caso de encontrar heterogeneidad usándose entonces un modelo de efectos aleatorios. En caso de heterogeneidad se ha intentado explicar mediante las posibles diferencias entre estudios en cuanto a la presencia de otros tratamientos o la dosis usada. Los resultados se presentan mediante un gráfico “forest plot” diferenciando resultados entre los diferentes fármacos (infliximab, etanercept, adalimumab y certolizumab). Se ha empleado un nivel de significación en todos los cálculos de  $p < 0,05$ . Los cálculos se han realizado con la ayuda del programa

RevMan versión 5, programa desarrollado por la colaboración Cochrane (disponible en <http://tech.cochrane.org/revman/download>).



## **V. Resultados y Discusión**





#### IV.1. Resultado de la búsqueda bibliográfica.

Como resultado de la búsqueda se han obtenido 255 artículos en MEDLINE y 8 artículos más como resultado de la revisión de la bibliografía de los ensayos obtenidos mediante la búsqueda en MEDLINE. Así pues en total se han obtenido 263 artículos.

De éstos 263 artículos se han rechazado 178 tras la lectura del resumen. La mayoría fueron rechazados al tratarse de revisiones (118). Otros motivos de rechazo fueron el tratarse de estudios de coste efectividad, estudios descriptivos, recomendaciones, opinión de expertos o series de casos clínicos. Seis artículos fueron rechazados porque o bien no hacían referencia a fármacos anti-TNF $\alpha$ , o bien no hacían referencia a espondiloartritis.

De los 85 artículos restantes que fueron revisados, 26 describían realmente estudios observacionales y otros 22 describían ensayos abiertos o no controlados con placebo. Tres de los restantes no ofrecían datos sobre escalas de calidad de vida y otros 17 eran subestudios de otros ensayos principales, por lo que se escogieron para nuestra revisión aquellos artículos que daban datos de calidad de vida aunque posteriormente hagamos referencia al estudio principal del que derivan.

Así pues finalmente fueron incluidos en nuestra revisión sistemática 15 ensayos, aunque no todos pudieron incluirse en la revisión cuantitativa (meta-análisis). El resultado de la búsqueda se representa en la figura 6.

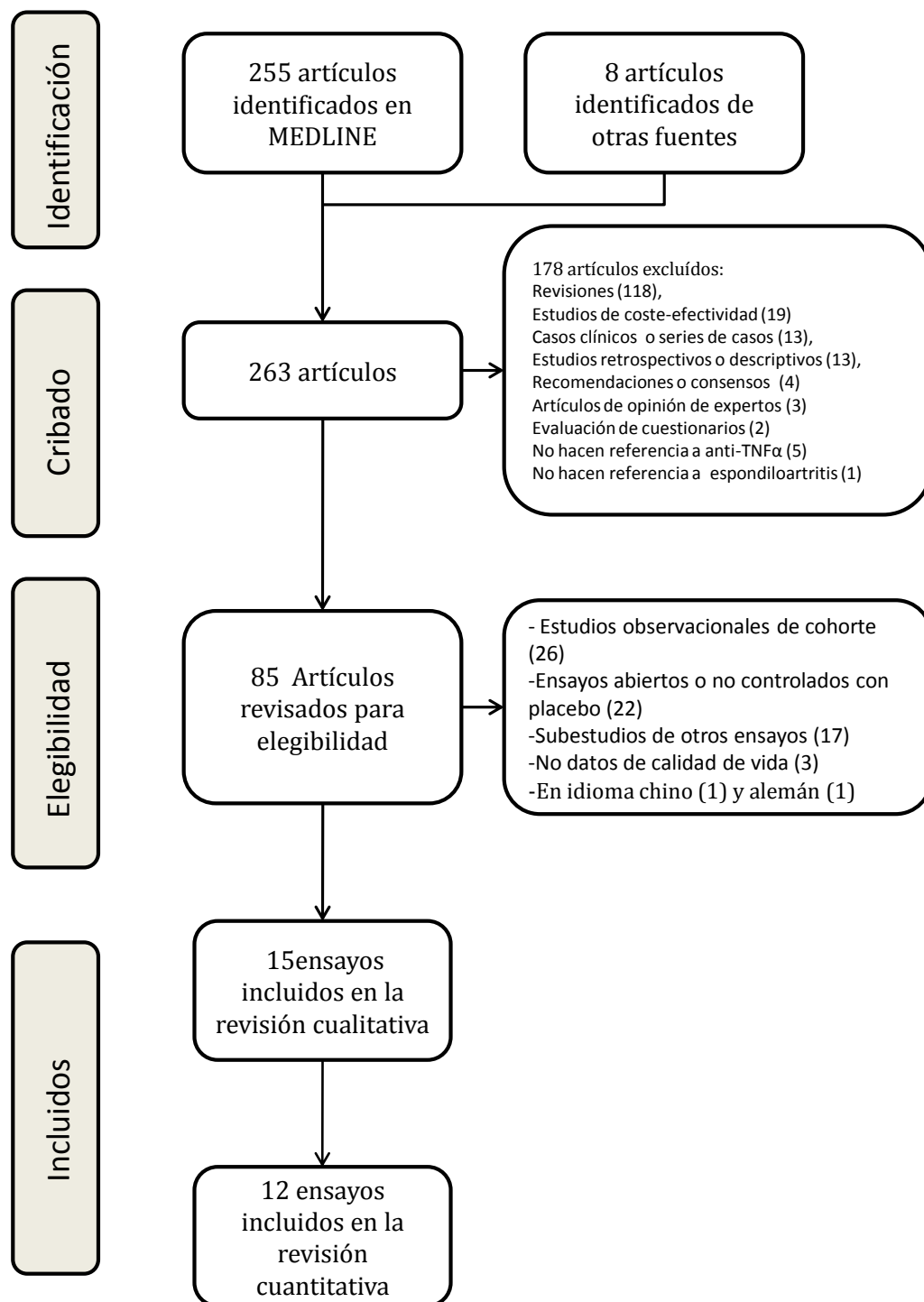
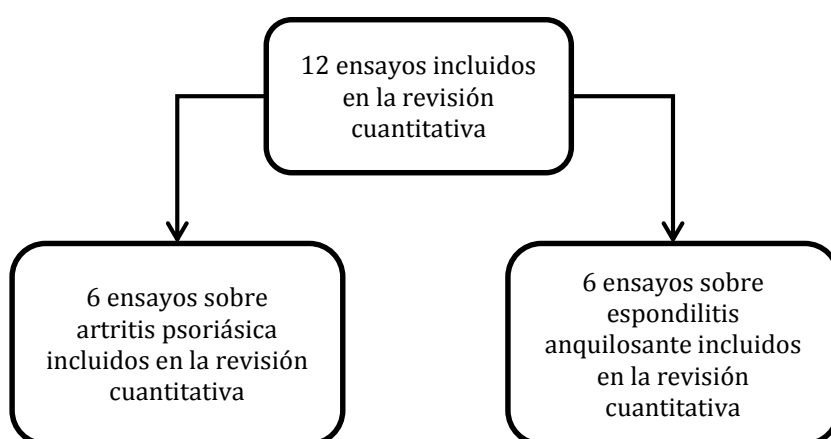


Figura 6. Diagrama de flujo de la búsqueda bibliografía realizada en esta Tesis.

De los 15 ensayos que se han incluido en la revisión, tres de ellos que se referían a pacientes con espondilitis anquilosante, no han podido ser incluidos en la revisión cuantitativa. De esta forma sólo 12 ensayos se han incluido en el meta-análisis. De ellos 6 se refieren a pacientes con artritis psoriásica y otros 6 se refieren a pacientes con espondilitis anquilosante, como se muestra a continuación.



#### IV.2. Tratamiento anti-TNF en artritis psoriásica.

Fruto de nuestra revisión sistemática hemos localizado un total de 6 ensayos clínicos doble ciego en los que analizan el efecto del tratamiento con fármacos anti-TNF $\alpha$  en artritis psoriásica. En algunos de ellos se ha utilizado como escala de calidad de vida el DLQI, o el SF-36, así como el HAQ-DI. En total estos ensayos incluyen a 949 pacientes tratados con anti-TNF $\alpha$  y a 643 pacientes con placebo. Sobre ellos hemos realizado el estudio cuantitativo.

#### IV.2.1. *Dermatology Life Quality Index.*

Hay tres trabajos que emplean el *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) para medir la calidad de vida en la artritis psoriásica (Tabla IX). El primero de ellos fue el ensayo ADEPT publicado en 2005 (Mease *et al.*, 2005). Se trataba de un ensayo doble ciego en el que se comparó la administración de adalimumab 40 mg semanales con placebo en pacientes con moderada a severa artritis psoriásica activa. El estudio se prolongó durante 24 semanas aunque posteriormente se han publicado datos de una prolongación del tratamiento de forma ya abierta. En el ensayo se informa que las puntuaciones obtenidas en el DLQI en el grupo placebo y en el control difirieron de forma significativa a favor del grupo de tratamiento con adalimumab (diferencia desde la puntuación basal a las 24 semanas de -6,1 para el grupo de tratamiento frente a -0,7 para el grupo placebo, con  $p < 0,001$ ). Sin embargo no ofrece datos de desviación standard de estos datos o de intervalos de confianza que nos permitan incluir estos datos en los cálculos del meta-análisis.

El segundo de los estudios es el publicado por Genovese *et al.* en 2007 (Genovese *et al.*, 2007). Se trata de un ensayo en el que se comparan 40 mg de adalimumab semanal con placebo, durante un periodo de 12 semanas, seguido posteriormente de un periodo de otras 12 semanas en los que el estudio se convierte en un ensayo abierto en el que todos los pacientes reciben tratamiento. En este ensayo la reducción en la puntuación del DLQI en 12 semanas fue de  $-3,4 \pm 4,5$  en el grupo de tratamiento y de  $-1,7 \pm 5,3$  en el grupo placebo ( $p = 0,171$ ). A las 24 semanas del estudio y tras 12 semanas en las que todos los pacientes recibieron tratamiento con adalimumab, la reducción de la puntuación en el DLQI se igualan entre los dos grupos ( $-3,5 \pm 5,1$  en el grupo de adalimumab versus  $-3,9 \pm 6,4$  en el grupo placebo-adalimumab).

El tercero de los estudios fue realizado con certolizumab pegilado (Gladman *et al.*). Se aleatorizaron a los pacientes en tres grupos. Uno de ellos recibió certolizumab 400 mg cada 4 semanas, otro recibió certolizumab 400 mg en las semanas 0,2 y 4 y posteriormente 200 mg cada 2 semanas, y el tercer grupo recibió placebo. Las diferencias de puntuación en el DLQI respecto a la puntuación basal fueron significativas para los dos grupos de tratamiento respecto al placebo tanto a las 12 como a las 24 semanas de iniciado el estudio ( $p < 0,001$  en todos los casos). Estas diferencias ya eran significativas a la semana 4 ( $p < 0,001$  para el grupo que recibió 200 mg de certolizumab cada 2 semanas y  $p < 0,05$  para el grupo que recibió 400 mg de certolizumab cada 4 semanas).

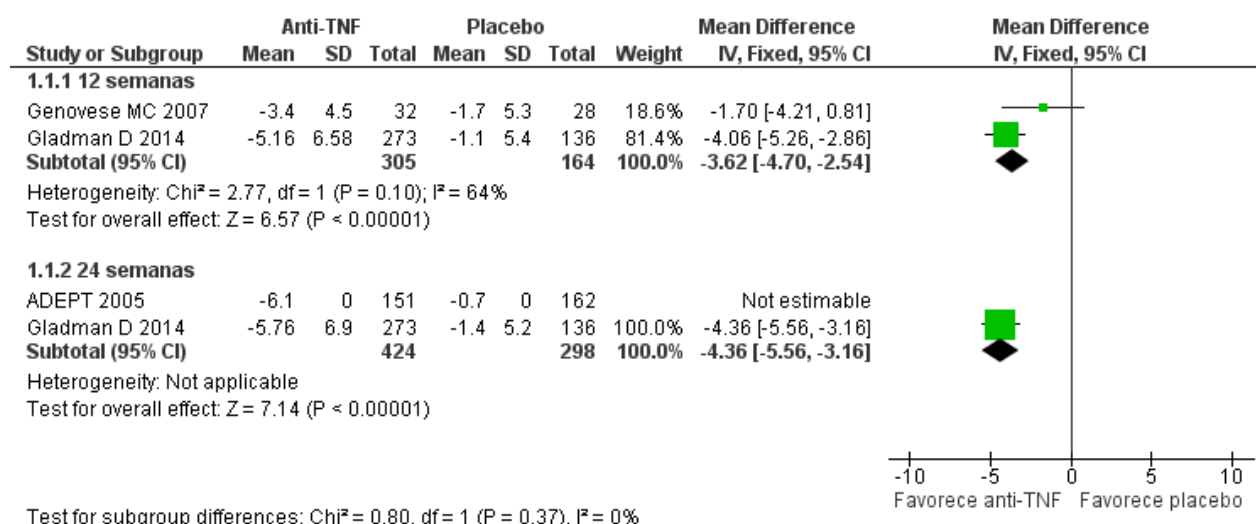
**Tabla IX:** Estudios con fármacos anti-TNF en artritis psoriásica en los que se determina el efecto del tratamiento sobre la puntuación en la escala DLQI.

	Año	Fármaco	Dosis	Tiempo (semanas)	Otros datos	Jadad
<b>Mease PJ (ADEPT)</b>	2005	Adalimumab	40 mg/sem vs placebo.	24	Open label extensión (Mease <i>et al.</i> , 2009).	4
<b>Genovese MV</b>	2007	Adalimumab	40 mg/sem vs placebo.	12	Open label extensión hasta 24 semanas.	5
<b>Gladman D</b>	2014	Certolizumab pegilado	400 mg/4 sem vs 200mg/2 sem vs placebo.	24	Pacientes descritos en (Mease <i>et al.</i> ).	5

El gráfico que refleja los datos del meta-análisis se muestra en la figura 7. Como puede observarse en el mismo, datos a las 12 semanas sólo se disponen para el estudio de Genovese *et al* con adalimumab y para el estudio de Gladman con certolizumab. Datos a las 24 semanas de tratamiento sólo se disponen para el estudio de Gladman con certolizumab y para el estudio ADEPT con adalimumab. Se ha

preferido en este caso mostrar los datos así en lugar que por fármaco ya que los datos ofrecidos por la publicación del estudio ADEPT no permiten incluirlos en el meta-análisis por lo que sólo hay un estudio con adalimumab y otro con certolizumab en el análisis. En el estudio de Gladman con certolizumab pegilado, se han introducido los datos de los dos grupos de tratamiento conjuntamente (los de certolizumab 400 mg cada 4 semanas y los del grupo de certolizumab 200 mg cada 2 semanas).

Como puede observarse en el gráfico, los resultados con certolizumab son significativos a las 12 y a las 24 semanas. Sin embargo, con adalimumab los resultados no son significativos a las 12 semanas. A las 24 semanas sabemos que adalimumab reduce de forma significativa la puntuación del DLQI ya que así nos lo indican en la publicación del ensayo ADEPT.



**Figura 7:** Metanálisis del efecto de los anti-TNF sobre la calidad de vida de pacientes con artritis psoriásica medida con la escala DLQI.

Como podemos observar en la figura 7 el efecto de los anti-TNF sobre la calidad de vida medida con la escala DLQI a las 12 semanas de tratamiento es de una reducción de 3,62 puntos (IC95%: -4,70 a -2,54;  $p < 0,001$ ) y a las 24 semanas es de una reducción de 4,36 puntos (IC95%: -5,56 a -3,16;  $p < 0,001$ ). En este último caso si dispusiéramos de los datos completos del estudio ADEPT para esta escala probablemente el efecto encontrado sería mayor, ya que la diferencia entre el grupo anti-TNF y el grupo placebo es mayor en este estudio que en el de Gladman.

#### **IV.2.2. Health Assessment questionnaire disability index.**

Se han encontrado cinco ensayos que lo utilizan como medida de respuesta al tratamiento con anti-TNF en pacientes con artritis psoriásica (Tabla X). Los dos primeros ensayos ya fueron descritos cuando comentamos el efecto en artritis psoriásica en el resultado del cuestionario DLQI. Uno de ellos es el estudio ADEPT en el que se comparó la administración de adalimumab 40 mg semanales con placebo en pacientes con artritis psoriásica activa moderada a severa (Mease *et al.*, 2005). El estudio se prolongó durante 24 semanas, aunque ofrece resultados para el HAQDI en la semana 12 y en la semana 24. En la semana 24 los cambios se mantuvieron estables respecto a la semana 12, pero en ambos casos los resultados fueron estadísticamente significativos respecto al grupo placebo ( $p < 0,001$ ).

El segundo estudio ya descrito en el apartado anterior es el estudio de Genovese *et al.* (Genovese *et al.*, 2007). Se trata de un estudio en el que se comparan 40 mg de adalimumab semanal con placebo, durante un periodo de 12 semanas, seguido posteriormente de un periodo de otras 12 semanas en los que el estudio se convierte en un ensayo abierto en el que todos los pacientes reciben tratamiento. En

cuanto al HAQDI, los resultados a las 12 semanas de tratamiento muestran una mayor reducción de la puntuación en el grupo tratado con adalimumab ( $-0,3 \pm 0,5$  puntos) respecto al grupo placebo ( $-0,1 \pm 0,3$  puntos) obteniéndose significación estadística ( $p=0,01$ ).

Los otros tres estudios de este apartado no utilizan el adalimumab. Uno de ellos, el IMPACT 2, utiliza infliximab como anti-TNF (Kavanaugh *et al.*, 2007). Se trata de un estudio en el que 200 pacientes (100 en cada grupo) fueron aleatorizados a recibir infliximab 5 mg/kg en las semanas 0, 2, 6 y posteriormente cada 8 semanas o bien placebo. A las 24 semanas todos los pacientes recibieron infliximab hasta cumplir un año de tratamiento. Los pacientes del grupo placebo con enfermedad activa persistente podían comenzar infliximab en la semana 16. En nuestro análisis hemos tomado los resultados a la semana 24. Partiendo de una puntuación basal similar en los dos grupos (1,1 puntos con 0,6 de desviación estándar en ambos grupos), se llega a una puntuación mejor en el grupo con infliximab en la semana 24 ( $0,7 \pm 0,7$ ) que en el grupo placebo ( $1,1 \pm 0,7$ ).

El cuarto estudio es el publicado por Mease et al en 2010 (Mease *et al.*). Se trata de un estudio en el que se mide las puntuaciones del HAQDI en donde 101 pacientes recibieron etanercept y 104 recibieron placebo. Se trata en realidad de un subanálisis de un ensayo publicado previamente (Mease *et al.*, 2004). La fase inicial doble ciego del estudio fue de 24 semanas. Partiendo de una puntuación similar entre el grupo placebo y el de tratamiento al principio del estudio ( $1,1 \pm 1,02$  en los dos grupos), a las 24 semanas la puntuación del HAQDI fue mejor en el grupo de etanercept ( $0,5 \pm 1,01$ ) que en el grupo placebo ( $1 \pm 1,02$ ).

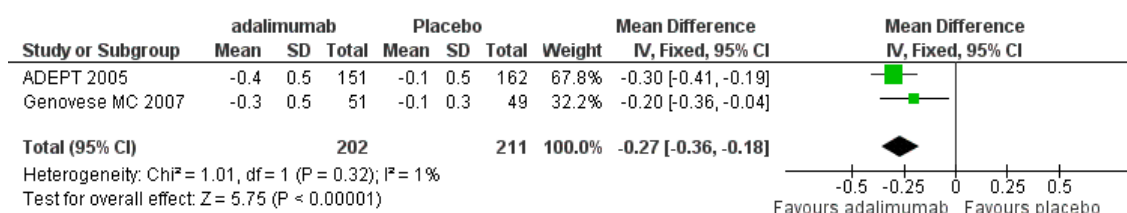


Por último, Kavanaugh et al. publicaron en 2010 un ensayo en el que usaron golimumab en el tratamiento de la artritis psoriásica (Kavanaugh A 2010). Los pacientes se aleatorizaron a recibir placebo (113 pacientes), golimumab 50 mg (146 pacientes) o golimumab 100 mg (146 pacientes) cada 4 semanas, evaluándose los resultados a la semana 24. La puntuación del HAQ mejoró a las 24 semanas respecto a la puntuación basal tanto para golimumab 50 mg ( $0,33 \pm 0,55$  puntos) como para golimumab 100 mg ( $0,39 \pm 0,5$ ), pero no para placebo ( $-0,01 \pm 0,49$ ).

**Tabla X:** Estudios con fármacos anti-TNF en artritis psoriásica en los que se determina el efecto del tratamiento sobre la puntuación en la escala HAQ-DI

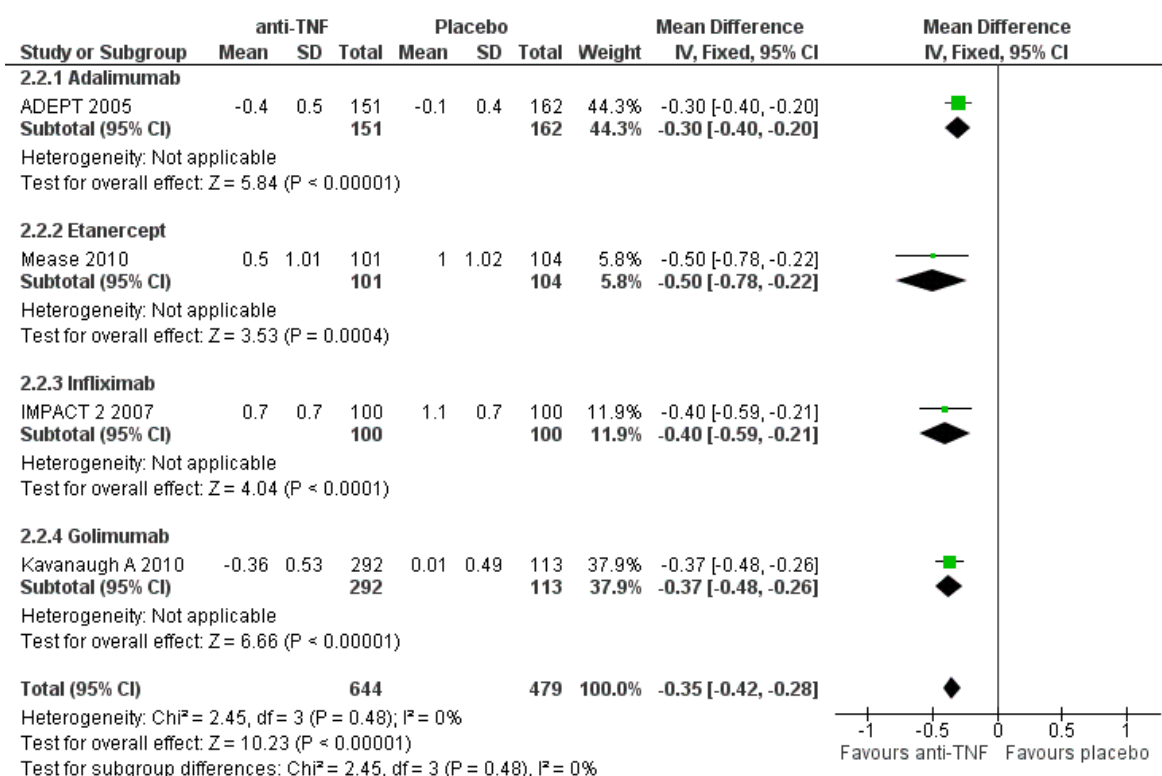
Autor, año	Fármaco	Dosis	Tiempo (semanas)	Otros datos	Jadad
Mease, 2005	Adalimumab	40 mg/sem vs placebo	24	Open label extensión descrita en (Mease <i>et al.</i> , 2009)	4
Genovese M, 2007	Adalimumab	40 mg/sem vs placebo	12	Open label extensión con adalimumab hasta 24 semanas	5
Kavanaugh, 2007.	Infliximab	5 mg/kg a las 0,2,6 y posteriormente cada 8 semanas	24	A las 24 semanas todos los pacientes recibieron infliximab hasta completar un año.	4
Mease, 2010.	Etanercept	25 mg dos veces a la semana	24	Posteriormente extensión abierta del estudio.	4
Kavanaugh, 2010.	Golimumab	50 mg/4 semanas vs 100mg/4 semanas vs placebo.	24		5

En la figura 8 podemos ver el meta-análisis de los dos estudios que miden el efecto del anti-TNF (en los dos casos se trata de adalimumab) sobre las puntuaciones del HAQ-DI a las 12 semanas de tratamiento. Como se puede observar el efecto es de una reducción de 0,27 en la puntuación de este cuestionario con anti TNF respecto a placebo (IC95% de -0,36 a -0,18;  $p < 0,00001$ ).



**Figura 8:** Meta-análisis del efecto del adalimumab las 12 semanas de tratamiento sobre la escala HAQ-DI en pacientes con artritis psoriásica.

En la figura 9 podemos observar el efecto de los fármacos anti TNF sobre la puntuación obtenida por el cuestionario HAQDI a las 24 semanas de tratamiento. En este meta-análisis se han incluido tres estudios, cada uno realizado con un fármaco diferente (estudio ADEPT con adalimumab, estudio de Mease et al con etanercept y estudio IMPACT 2 con infliximab). Como se puede observar el efecto global es de una reducción de algo más de 0,3 puntos en el cuestionario (-0,35; IC95% de -0,42 a -0,28;  $p < 0,00001$ ).



**Figura 9:** Meta-análisis del efecto de los anti-TNF a las 24 semanas de tratamiento sobre la escala HAQ-DI en pacientes con artritis psoriásica.

En el presente apartado se ha comprobado que los fármacos anti TNF mejoran de forma estadísticamente significativa la discapacidad producida por la artritis psoriásica medida con el cuestionario HAQDI, tanto a las 12 como a las 24 semanas de tratamiento.

A pesar de ello un punto importante a aclarar es en qué medida estos cambios son también significativos clínicamente, problema que se plantea siempre que se utiliza una escala como medida de algún aspecto del estado de salud. Según un estudio del propio Mease et al. publicado en 2011, la diferencia de puntuación mínimamente importante en el HAQ-DI estaría en el orden de 0,35. Kwok et al realizaron también un estudio para identificar el valor de la diferencia mínimamente importante llegando a la conclusión de que era de 0,131 (Kwok *et al.*). Esta diferencia

entre los dos estudios la explican Mease et al en que en su estudio los paciente estaban basalmente menos afectados funcionalmente que los del estudio de Kwok. Esto explicaría que los valores mínimos con importancia clínica fueran más bajos en el estudio de Kwok et al.

En nuestro estudio los valores basales de HAQDI en los diferentes ensayos incluidos están más próximos a los del estudio de Mease et al que a los de Kwok et al. Así, en el ensayo ADEPT los valores basales de HAQ eran de 1 para los dos grupos. En el ensayo de Genovese et al. los valores basales eran de 1 en el grupo placebo y 0,9 en el grupo de adalimumab. En el IMPACT 2 los valores basales fueron de 1,1 en los dos grupos al igual que en el ensayo de Mease et al. Es por ello que probablemente los valores de mejoría obtenidos se encuentren en el límite de la significación clínica, aunque ello no descarta que estos fármacos produzcan mayor efecto sobre otros aspectos importantes en la evolución de la enfermedad.

Una de las limitaciones del presente meta-análisis radica en el hecho de la naturaleza de los datos ofrecidos por los ensayos. En dos de los ensayos incluidos (Mease et al e IMPACT 2) no se ofrece la diferencia de medias con su desviación estándar (SD) entre el estado basal y post-tratamiento. Por ello en el cálculo del meta-análisis se ha utilizado el valor final del HAQDI post-tratamiento. Esto es lícito tal y como se indica en el manual de la colaboración Cochrane para revisiones sistemáticas, ya aunque puede introducir un pequeño error, este será mínimo en ensayos clínicos en donde los valores basales en los dos grupos deben ser similares (Higgins *et al.*). Por otra parte, el posible error se minimiza ya que por la propia naturaleza de los datos usados, el peso que el cálculo concede al estudio en el que sí se dan valores de la diferencia es mayor.

En resumen, los anti-TNF producen una mejoría estadísticamente significativa de la afectación funcional producida por la artritis psoriásica, medida mediante el instrumento HAQ-DI. A pesar de ello, la significación clínica de la diferencia encontrada podría no resultar concluyente.

#### **IV.2.3. SF-36, componentes físico y mental.**

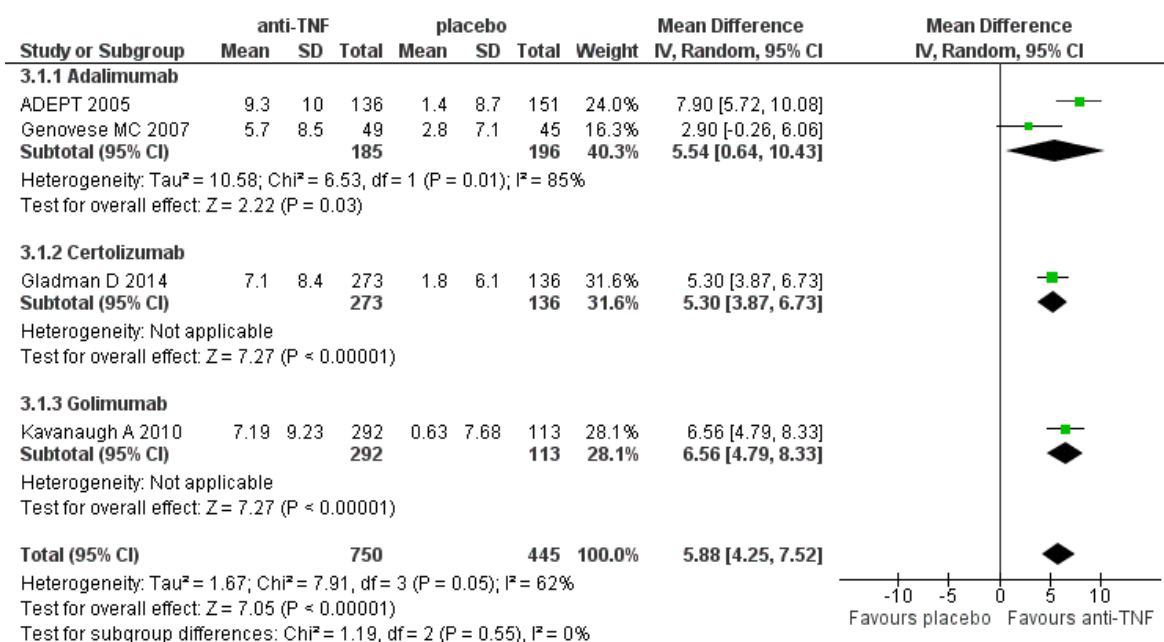
Se han encontrado 6 estudios que han utilizado en SF-36 para valorar el efecto de los fármacos biológicos anti-TNF sobre la calidad de vida en pacientes con artritis psoriásica (Genovese *et al.*, 2007; Gladman *et al.*; Kavanaugh *et al.*, 2007; Kavanaugh *et al.*, 2009; Mease *et al.*, 2005; Mease *et al.*). Estos estudios fundamentalmente describen las puntuaciones en los componentes resúmenes mental (mental component summary, MCS) y físico (Physical component summary, PCS) obtenidos a partir de este cuestionario. Estos estudios ya han sido descritos en los apartados anteriores al hablar del efecto de los anti-TNF en los cuestionarios DLQI y HAQ-DI. En la tabla XI se reseñan estos estudios que serán usados en el presente apartado.

**Tabla XI:** Estudios con fármacos anti-TNF en artritis psoriásica en los que se determina el efecto del tratamiento sobre la puntuación en la escala SF-36.

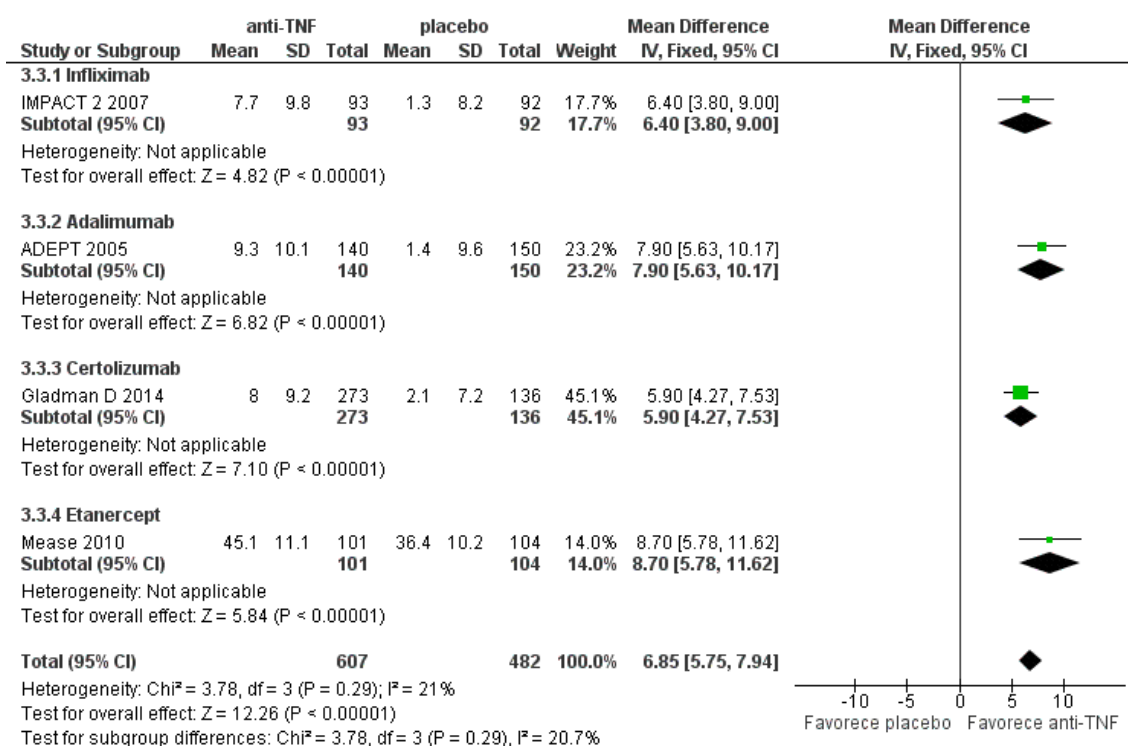
Autor, año	Fármaco	Dosis	Tiempo (semanas)	Otros datos	Jadad
<b>Mease, 2005</b>	Adalimumab	40 mg/sem vs placebo.	24	Open extensión descrita en (Mease <i>et al.</i> , 2009).	4
<b>Genovese, 2007</b>	Adalimumab	40 mg/sem vs placebo.	12	Open extensión con adalimumab hasta 24 semanas	5
<b>Kavanaugh, 2007</b>	Infliximab	5 mg/kg a las 0,2,6 semanas y posteriormente cada 8 semanas.	24	A las 24 semanas todos los pacientes recibieron infliximab hasta completar un año.	4
<b>Mease, 2010</b>	Etanercept	25 mg dos veces a la semana	24	Posteriormente extensión abierta del estudio.	4
<b>Kavanaugh, 2010</b>	Golimumab	50 mg/4 semanas vs 100mg/4 semanas vs placebo.	24		5
<b>Gladman D 2014</b>	Certolizumab pegilado	400 mg/4 sem vs 200mg/2 sem vs placebo	24	Pacientes descritos en publicación con referencia (Mease <i>et al.</i> ).	5

En la figura 10 mostramos el meta-análisis de los estudios que miden el efecto de diferentes fármacos anti-TNF (adalimumab en dos estudios, certolizumab en uno y golimumab en otro) sobre las puntuaciones del SF-36 PCS a las 12-14 semanas de tratamiento. En el SF-36 mayores puntuaciones se relacionan con mejor calidad de vida. Como se puede observar el efecto es de un aumento en la puntuación de este cuestionario en 5,88 con anti TNF respecto a placebo (IC95% de 4,25 a 7,52;  $p < 0,00001$ ).

En la figura 11 podemos ver el meta-análisis de los estudios que miden el efecto del anti-TNF sobre las puntuaciones del SF-36 PCS a las 24 semanas de tratamiento. El efecto es de un aumento en la puntuación de este cuestionario en 6,85 puntos con anti TNF respecto a placebo (IC95% de 5,75 a 7,94;  $p < 0,00001$ ).



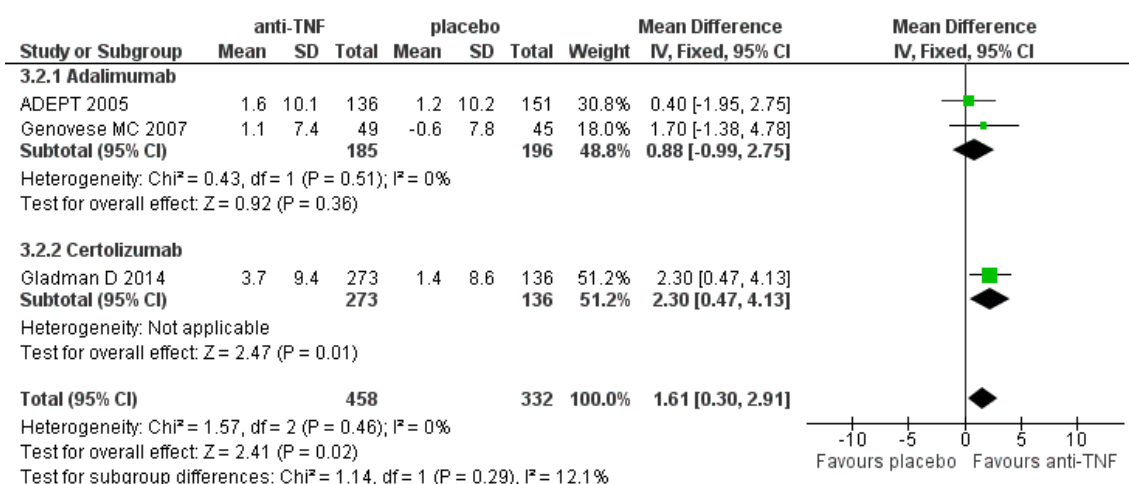
**Figura 10:** Meta-análisis del efecto de los anti-TNF a las 12 semanas de tratamiento sobre la escala SF-36 (componente físico) en pacientes con artritis psoriásica.



**Figura 11:** Meta-análisis del efecto de los anti-TNF a las 24 semanas de tratamiento sobre la escala SF-36 (componente físico) en pacientes con artritis psoriásica.

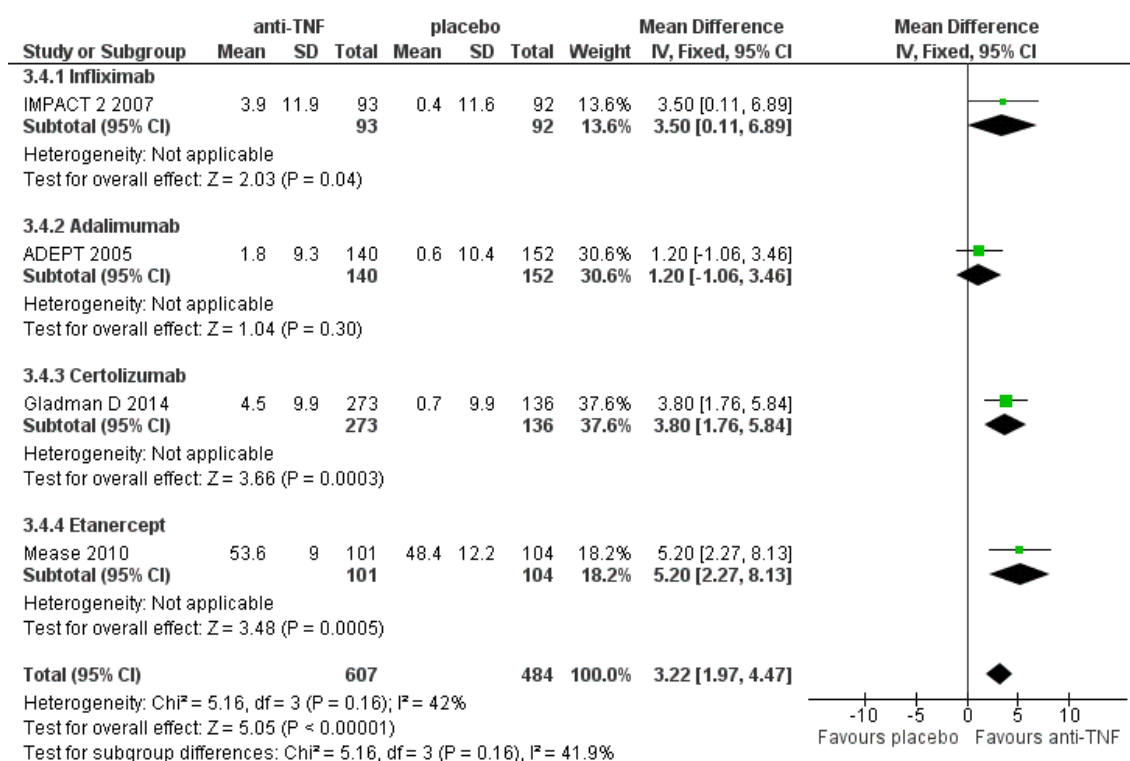
En la figura 12 podemos ver el meta-análisis de los estudios que miden el efecto del anti-TNF sobre las puntuaciones del SF-36 MCS a las 12 semanas de tratamiento. El efecto observado es de un aumento en la puntuación de este cuestionario en 1,61 puntos con anti TNF respecto a placebo (IC95% de 0,30 a 2,91; p=0,02).





**Figura 12:** Meta-análisis del efecto de los anti-TNF a las 12 semanas de tratamiento sobre la escala SF-36 (componente mental) en pacientes con artritis psoriásica.

En la figura 13 podemos ver el meta-análisis de los estudios que miden el efecto del anti-TNF sobre las puntuaciones del SF-36 MCS a las 24 semanas de tratamiento. El efecto es de un aumento en la puntuación de este cuestionario en 3,22 puntos con anti TNF respecto a placebo (IC95% de 1,97 a 4,47; p<0,00001).



**Figura 13:** Meta-análisis del efecto de los anti-TNF a las 24 semanas de tratamiento sobre la escala SF-36 (componente mental) en pacientes con artritis psoriásica.

En el presente apartado hemos comprobado que el tratamiento con anti TNF tiene efectos estadísticamente significativos sobre la puntuación de los componentes mental y físico del SF-36. Este efecto es mayor en el caso del PCS que del MCS, lo que puede ser también lógico ante la naturaleza de lo que mide cada uno de estos componentes. Es de esperar que el componente mental se vea mejorado con el tratamiento, pero el componente físico se ve más directamente afectado por los resultados del tratamiento.

Otra de las cosas a destacar es que el efecto de estos tratamientos no se agota en las primeras semanas de tratamiento sino que a las 24 semanas de tratamiento se comprueba que se obtienen valores mejores en la puntuación de ambos componentes del SF-36. En la mayoría de los ensayos no se continúa más allá de las 24 semanas la

comparación con placebo, sino que se continúan con una fase abierta en la que todos los pacientes reciben medicación, pero los resultados nos hacen pensar que con el paso del tiempo la diferencia en las puntuaciones del SF-36 puede ser mayor en los pacientes tratados respecto a los que no reciben tratamiento.

Si comparamos entre los diferentes anti-TNF podemos decir que las mayores diferencias se encuentran en el componente mental. Aquí, certolizumab y etanercept parecen tener mejores resultados que adalimumab (el que peores resultados obtiene) y probablemente que infliximab. Para el ensayo con golimumab sólo se nos ofrecen resultados para en componente físico a las 14 semanas, lo que hace pensar que los resultados del cambio de puntuación en componente mental a las 14 semanas con golimumab probablemente no resultaron significativos respecto a placebo.

En definitiva, se comprueba que el tratamiento con anti-TNF alfa es beneficioso para la mejora de la calidad de vida relacionada con la salud medida usando las escalas resumen para el componente físico y mental del SF-36.

### IV.3. Tratamiento anti-TNF en espondilitis anquilosante.

#### IV.3.1. Escalas de calidad de vida en espondilitis.

Hemos encontrado 9 estudios que midan las escalas resumen componente mental y físico del SF-36 en pacientes con espondilitis anquilosante sometidos a tratamientos con fármacos biológicos anti-TNF.

El estudio de Gorman et al fue realizado sobre 40 pacientes, que fueron aleatorizados a recibir 25 mg de etanercept subcutáneo dos veces en semana o placebo durante 4 meses (Gorman *et al.*, 2002). 20 pacientes fueron asignados a cada grupo. Posteriormente se ofreció la oportunidad a los participantes de participar en una extensión del estudio en la que todos los participantes recibieron etanercept. Los datos sobre los resultados con el SF-36 de este estudio fueron publicados en un artículo posterior (Wanders *et al.*, 2004). Durante la fase de 4 meses de estudio doble ciego, los pacientes que recibieron etanercept mejoraron en la puntuación del SF 36 tanto en los componentes mental como en el físico (3,89 puntos para el componente mental y 10,93 para el componente físico) respecto a placebo (-3,16 del componente mental y 3,22 para el componente físico).

Braun et al publicaron en 2002 un estudio con infliximab en el que 34 pacientes recibieron este fármaco a dosis de 5 mg/kg a las semanas 0,2 y 6 del estudio (Braun *et al.*, 2002). La evaluación se realizó a las 12 semanas. Se encontró diferencias en la puntuación en el componente físico entre el grupo infliximab y el grupo placebo ( $p < 0,0001$ ), pero no se encontraron diferencias en el componente mental ( $p = 0,063$ ). A pesar de ello la naturaleza de los datos ofrecidos en este ensayo (en porcentajes y sin diferencias de medias en la puntuación antes y después), no han posibilitado su inclusión en la síntesis cuantitativa (meta-análisis).

En 2005 se publicó el estudio ASSERT realizado sobre 279 pacientes, 201 de los cuales recibieron infliximab a dosis de 5 mg/kg a las semanas 0, 2, 6, 12 y 18 (van der Heijde *et al.*, 2005). Otros 78 pacientes que fueron asignados de forma aleatoria al grupo placebo. Los resultados mostraron diferencias significativas en el componente

físico del SF-36 (10,2 versus 0,8;  $p < 0,001$ ), pero no en el componente mental (2,7 versus 2;  $p = 0,547$ ).

El estudio ATLAS fue publicado en 2006. En este ensayo se aleatorizaron 315 pacientes, 208 recibieron adalimumab 40 mg semanal o placebo durante 24 semanas, encontrándose diferencias significativas en la puntuación del componente físico a favor del tratamiento ( $7,3 \pm 0,59$  puntos de mejora en el grupo adalimumab frente a  $2,1 \pm 0,84$  en el grupo placebo;  $p < 0,001$ ), pero no en el componente mental ( $3,7 \pm 0,67$  puntos de mejora en el grupo adalimumab frente a  $2,1 \pm 0,95$  en el grupo placebo;  $p = 0,181$ ) (van der Heijde *et al.*, 2005).

Braun J *et al.* publicaron en 2007 un ensayo aleatorizado y doble ciego en el que se comparaba etanercept 50 mg una vez a la semana (155 pacientes) con etanercept 25 mg dos veces a la semana (150 pacientes) y placebo (51 pacientes) (Braun *et al.*, 2007). Utilizaron los dominios del SF-36 para evaluar sus resultados, aunque no ofrecieron la puntuación obtenida para los componentes mental y físico.

Inman *et al.* publicaron en 2008 los primeros resultados del estudio GO-RAISE en el que se aleatorizaron los pacientes en tres grupos: 138 recibieron 50 mg de golimumab cada 4 semanas, 140 pacientes recibieron 100 mg de golimumab cada 4 semanas, y 78 pacientes recibieron placebo (Inman *et al.*, 2008). Los resultados entre el grupo placebo y la puntuación obtenida por los otros dos grupos de forma combinada fueron estadísticamente significativos tanto a las 14 como a las 24 semanas de tratamiento. Sin embargo, considerando solamente el grupo con 50 mg de golimumab, las diferencias en el componente mental a las 24 semanas de tratamiento no resultaron significativas.

Navarro-Sarabia et al publicaron en 2011 el estudio LOADET en el que se compararon dos dosis diferentes de etanercept: 50 mg una vez a la semana y 50 mg dos veces a la semana (Navarro-Sarabia *et al.*). Se aleatorizaron 108 pacientes (54 en cada grupo). Aunque el estudio detectó cambios significativos en cada uno de los grupos entre el inicio del estudio y la semana 12, no se detectaron diferencias entre los dos grupos de tratamiento ni en la puntuación del componente mental ni en el físico.

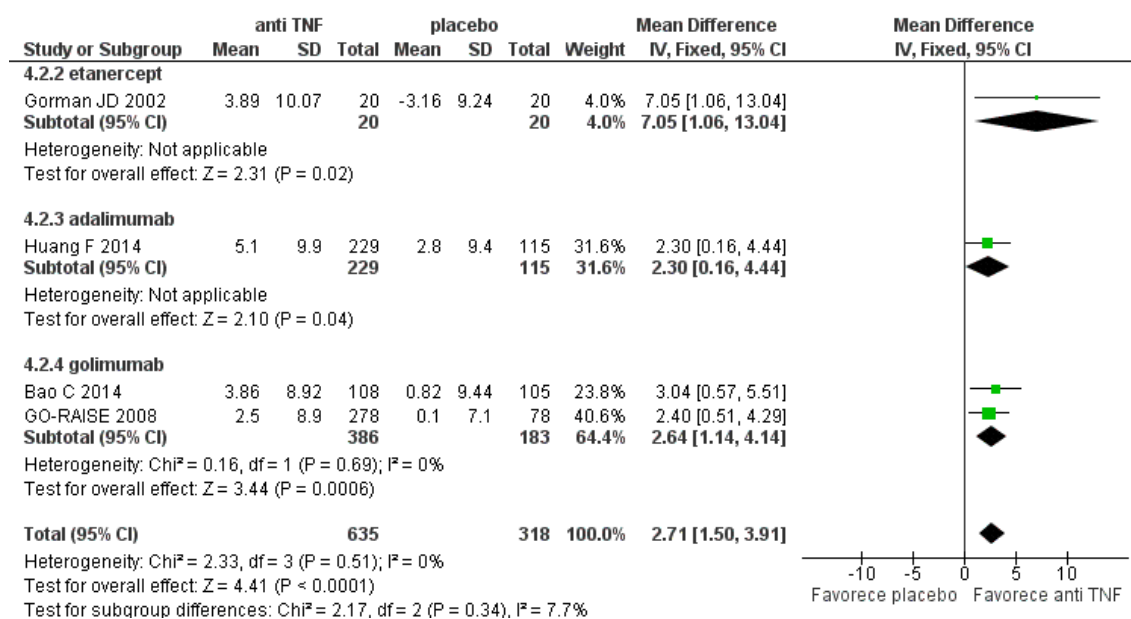
En el año 2014 se han publicado dos estudios realizados en China. Por un lado, el realizado por Bao et al. con Golimumab (Bao *et al.*), y por otro el realizado por Huang et al con adalimumab (Huang *et al.*). Bao incluyó a 108 pacientes para recibir golimumab 50 mg cada 4 semanas y a 105 pacientes que recibieron placebo. Los valores obtenidos tanto en los componentes mental como en el físico mejoraron de forma significativa en el grupo de tratamiento respecto a placebo, tanto a las 14 como a las 24 semanas de tratamiento. Huang también encontró diferencias a las 12 semanas del tratamiento con adalimumab (229 pacientes) respecto a placebo (115 pacientes) tanto en el componente mental del SF-36 ( $p=0,002$ ) como en el componente físico ( $p< 0,001$ ) (Huang *et al.*).

**Tabla XII:** Estudios con fármacos anti-TNF en espondilitis en los que se determina el efecto del tratamiento sobre la puntuación en la escala SF-36 (MCS y PCS).

Autor, año	Anti TNF	Dosis	Tiempo	Otros datos	Jadad
<b>Gorman JD, 2002</b>	Etanercept	25 mg dos veces en semana vs placebo	4 meses	Extensión abierta de otros 6 meses de tratamiento a todos los pacientes. SF36 se ofrece en (Wanders <i>et al</i> , 2004).	5
<b>Braun J, 2002</b>	Infliximab	5 mg/kg vs placebo	12 semanas	Extensión abierta descrita en (Braun <i>et al</i> , 2003), (Braun <i>et al</i> , 2005b), (Braun <i>et al</i> , 2005a)	5
<b>ASSERT, 2005</b>	Infliximab	5 mg/kg vs placebo	24 semanas		5
<b>ATLAS, 2006</b>	Adalimumab	40 mg/semana vs placebo	24 semanas	Descripción de extensión y medidas de calidad de vida en (van der Heijde <i>et al</i> , 2009), (Revicki <i>et al</i> , 2008).	4
<b>Braun J, 2007</b>	Etanercept	50 mg/semana vs 25 mg/dos veces en semana vs placebo	12 semanas		3
<b>GO-RAISE, 2008</b>	Golimumab	50 mg/4 semanas vs 100 mg /4 semanas vs placebo	24 semanas	Extensión abierta descrita en (Braun <i>et al</i> .)	5
<b>LOADET, 2011</b>	Etanercept	50 mg una vez a la semana vs 50 mg dos veces a la semana	12 semanas		4
<b>Huang F, 2014</b>	Adalimumab	40 mg semanal vs placebo	12 semanas		4
<b>Bao C, 2014</b>	Golimumab	50 mg /4 semanas vs placebo	24 semanas	Extensión abierta hasta 1 año	5

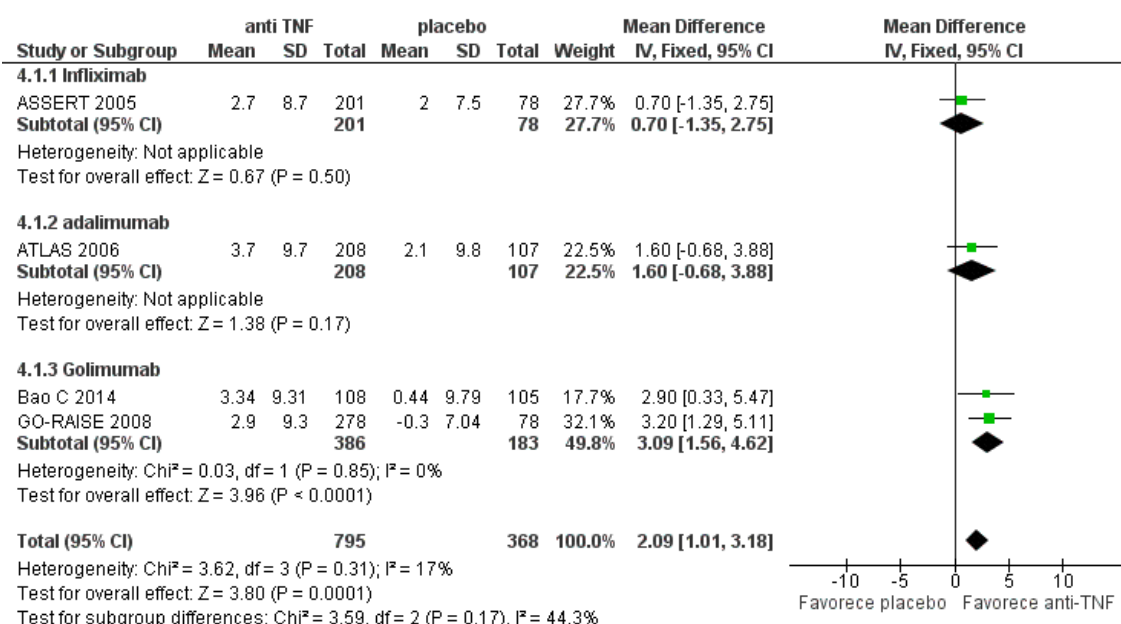
En la figura 14 se muestra el meta-análisis del efecto de los fármacos biológicos anti-TNF $\alpha$  sobre el componente mental del cuestionario SF-36 y con un tiempo de tratamiento de entre 12 a 16 semanas. Se han podido incluir ensayos con etanercept, adalimumab y golimumab. Podemos observar cómo el efecto obtenido es

significativo con una mejoría global de 2,71 puntos (IC 95% 1,50 -3,91;  $p < 0,0001$ ). En la figura 15 se ofrece el resultado a las 24 semanas del tratamiento, pudiéndose incluir ensayos con infliximab, adalimumab y golimumab. El resultado obtenido es también a favor del tratamiento con una diferencia en la mejoría del componente mental de 2,09 puntos (IC 95% 1,01 -3,18;  $p = 0,0001$ ). Sin embargo en este último caso los resultados positivos se obtienen a expensas de los ensayos con golimumab, ya que ni con infliximab ni con adalimumab, se obtiene resultados significativos ( $p=0,5$  y  $p=0,17$  respectivamente).



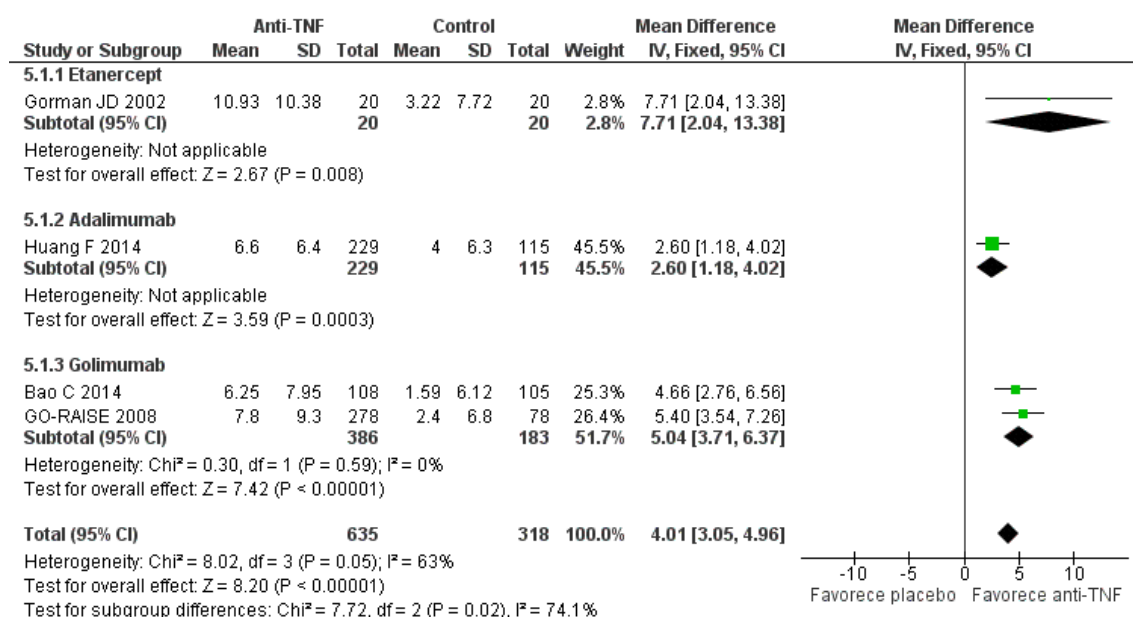
**Figura 14:** Meta-análisis del efecto de los anti-TNF a las 12-16 semanas de tratamiento sobre la escala SF-36 (MCS) en pacientes con espondilitis anquilosante.



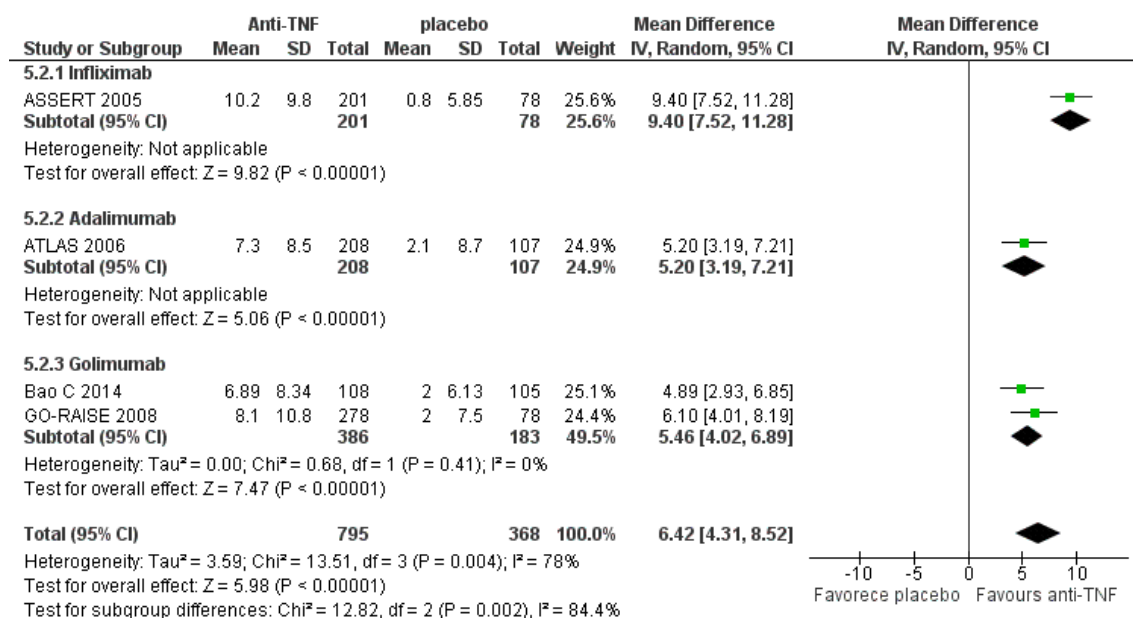


**Figura 15:** Meta-análisis del efecto de los anti-TNF a las 24 semanas de tratamiento sobre la escala SF-36 (MCS) en pacientes con espondilitis anquilosante.

En la figuras 15 y 16 se muestran los resultados del meta-análisis sobre el efecto de los fármacos biológicos anti-TNF $\alpha$  sobre el componente físico del cuestionario SF-36. En la figura 15 se muestra los resultados con un tiempo de tratamiento entre 12 y 16 semanas, pudiéndose incluir ensayos con etanercept, adalimumab y golimumab, y obteniéndose un resultado favorable al tratamiento anti-TNF $\alpha$  con una mejora global de la puntuación de 4,01 puntos (IC 95%: 3,05- 4,96; p < 0,00001). En la figura 16 se nos muestra los resultados con un tiempo de tratamiento de 24 semanas pudiéndose incluir ensayos con los fármacos infliximab, adalimumab y golimumab. El resultado obtenido muestra diferencias significativas con una mejora con el tratamiento respecto a placebo de 6,42 puntos (IC 95%: 4,31- 8,52; p < 0,00001).



**Figura 15:** Meta-análisis del efecto de los anti-TNF a las 12-16 semanas de tratamiento sobre la escala SF-36 (PCS) en pacientes con espondilitis anquilosante.



**Figura 16:** Meta-análisis del efecto de los anti-TNF a las 24 semanas de tratamiento sobre la escala SF-36 (PCS) en pacientes con espondilitis anquilosante.

En este apartado se ha realizado un meta análisis que resume la evidencia del efecto de los fármacos biológicos anti-TNF $\alpha$  sobre la escala de calidad de vida SF-36 en pacientes con espondilitis anquilosante. En todos los casos se demuestra un efecto favorable de estos fármacos. No obstante hay matices que es necesario señalar.

En primer lugar el efecto sobre el componente mental de la SF-36 es de menor magnitud. Además curiosamente parece que el efecto que se obtiene en este componente es menor a las 24 semanas de tratamiento que a las 12-16 semanas. De hecho los ensayos incluidos con infliximab y con adalimumab no obtuvieron resultados significativos a las 24 semanas. Por otro lado los efectos sobre el componente físico son de mayor magnitud y mantenidos en el tiempo, mejorando incluso entre la semana 12-16 hasta la semana 24 de tratamiento.

Es difícil poder explicar estos efectos sólo atendiendo al efecto del fármaco. Tal vez el efecto sobre dominios como el dolor o la función física son más fáciles de percibir y tal vez menos modificables por la subjetividad que los dominios como el rol emocional o la salud mental, en donde tras la primera mejoría con el tratamiento, el efecto se difumina más con el tiempo.

Este efecto es también muy marcado para fármacos como el infliximab, con un efecto importante sobre el componente físico y no significativo para el componente mental. Sin embargo con el golimumab, esta diferencia es menor, lo que pondría en cuestión la hipótesis de que la mejoría en el componente mental es proporcional a la del componente físico. Es difícil atribuir este efecto a diferencias entre los diferentes fármacos. Tal vez esté condicionado por alguna característica de la población de los

ensayos que no podemos controlar. Es posible que con la realización de nuevos ensayos que utilicen esta escala, puedan aclarar algo más sobre esta cuestión.

Por último analizaremos cuál de los dominios del SF-36 detecta un efecto más beneficioso tras el tratamiento con anti TNF $\alpha$ . Para ello se han seleccionado aquellos estudios que dan resultados para cada uno de los dominios del SF 36. Sólo se han localizado tres ensayos. Uno de ellos es el de Braun J y cols publicado en 2007, que da resultados de los dominios a las 12 semanas de tratamiento y los ofrece en una gráfica aunque sin ofrecer medida de dispersión de los datos (Braun *et al.*, 2007). Los otros dos ofrecen resultados a las 24 semanas de tratamiento. Uno de ellos, el ATLAS utilizó adalimumab (van der Heijde *et al.*, 2009). El otro, el de Gorman JD y cols, utilizó el etanercept (Gorman *et al.*, 2002), aunque sus datos sobre los dominios del SF-36 fueron publicados en un artículo posterior (Wanders *et al.*, 2004). Combinando lo resultados de estos dos ensayos, el resultado a las 24 semanas sobre los ocho dominios del SF-36 se resumen en la siguiente tabla XIII.

Tabla XIII: Efectos del tratamiento con anti-TNF $\alpha$  sobre los ocho dominios de SF-36.

<b>Dominio</b>	<b>Efecto estimado (diferencia de medias [IC95%])</b>	<b>P</b>
Función física	13,89 [2,33; 25,44]	0,02
Rol Físico	20,87 [7,35; 34,39]	0,002
Dolor corporal	14,41 [9,78; 19,05]	<0,00001
Salud general	5,80 [1,08; 10,52]	0,02
Vitalidad	9,50 [5,39; 13,61]	<0,00001
Función social	16,75 [-3,23; 36,72]	0,10
Rol emocional	13,15 [1,64; 24,67]	0,03
Salud Mental	5,22 [-4,67; 15,11]	0,3

En la tabla XIII podemos observar que los dominios del SF-36 sobre los que el efecto parece ser mayor son sobre los dominios de función física, rol físico y dolor, aunque los efectos sobre los dominios salud general o salud mental son los que mejoran en menor grado. Mención aparte merece los dominios función social y rol emocional, donde el efecto observado es también importante. Tal vez cabría pensar que el beneficio más importante sería el obtenido sobre los dominios más puramente físicos, sin embargo en este caso está claro que esto se relaciona también con la disminución de la interferencia de la enfermedad en actividades sociales e incluso problemas en el trabajo. Esta es uno de los aspectos que habitualmente no se detectarían en ausencia de una valoración con este tipo de escalas y que sin embargo puede ser de enorme importancia para el paciente.

A pesar de lo dicho, se debe señalar que la mayoría de los estudios no ofrecen la puntuación separada por dominios para el SF-36, y que para la elaboración de estos datos sólo se han podido incluir dos estudios. Por ello es importante una descripción lo más completa posible en cada ensayo de los datos obtenidos con una escala de calidad de vida, ya que el propio concepto de calidad de vida en relación con la salud, es un concepto multidimensional, difícil de captar en toda su amplitud en la frialdad de uno o dos valores numéricos.



## **VI. Conclusión**





Gracias al uso de la revisión sistemática y del meta-análisis podemos alcanzar las siguientes conclusiones acerca de los fármacos biológicos anti-TNF- $\alpha$  sobre parámetros de calidad de vida en pacientes con espondilitis anquilosante y artritis psoriásica.

1. Los fármacos anti-TNF- $\alpha$  (adalimumab, certolizumab pegilado, etanercept, golimumab e infliximab) mejoran la puntuación de las escalas de calidad de vida (DLQI y SF-36) en pacientes con artritis psoriásica.
2. Los fármacos anti-TNF- $\alpha$  (adalimumab, etanercept, golimumab e infliximab) ejercen efectos beneficiosos sobre la discapacidad de los pacientes con artritis psoriásica medida mediante la escala HAQDI.
3. Los fármacos anti-TNF- $\alpha$  (adalimumab, etanercept, golimumab e infliximab) mejoran la calidad de vida de pacientes con espondilitis anquilosante.
4. Los aspectos de calidad de vida determinada mediante el cuestionario SF-36 que más son modificados por los fármacos anti-TNF- $\alpha$  son el rol físico, la función social y el dolor corporal.



## **VII. Bibliografía**



Aalaei-Andabili SH, Alavian SM (2012). Important steps for a reliable meta-analysis. *Lancet Infect Dis* **12** (9): 663.

Aaltonen KJ, Virkki LM, Malmivaara A, Konttinen YT, Nordstrom DC, Blom M (2012). Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of existing TNF blocking agents in treatment of rheumatoid arthritis. *PLoS One* **7** (1): e30275.

Adalimumab [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000481/WC500050870.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf).

Ariza Ariza R (2010). Aspectos comunes entre la espondilitis psoriásica y la espondilitis anquilosante. *Reumatol Clin.* **6** (Supl.1).

Arostegui Madariaga I, Núñez Antón V (2008). Aspectos estadísticos del Cuestionario de Calidad de Vida relacionada con salud Short Form-36 (SF-36). *Estadística Española.* **50**.

Bao C, Huang F, Khan MA, Fei K, Wu Z, Han C, *et al.* Safety and efficacy of golimumab in Chinese patients with active ankylosing spondylitis: 1-year results of a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Rheumatology (Oxford)* **53** (9): 1654-1663.

Bastard JP, Maachi M, Lagathu C, Kim MJ, Caron M, Vidal H, *et al.* (2006). Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw* **17** (1): 4-12.

Baud V, Karin M (2001). Signal transduction by tumor necrosis factor and its relatives. *Trends Cell Biol* **11** (9): 372-377.

Bergner M, Bobbitt RA, Carter WB, Gilson BS (1981). The Sickness Impact Profile: development and final revision of a health status measure. *Med Care* **19** (8): 787-805.

Beutler B, Greenwald D, Hulmes JD, Chang M, Pan YC, Mathison J, *et al.* (1985). Identity of tumour necrosis factor and the macrophage-secreted factor cachectin. *Nature* **316** (6028): 552-554.

Braun J, Baraliakos X, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, *et al.* (2005a). Persistent clinical response to the anti-TNF-alpha antibody infliximab in patients with ankylosing spondylitis over 3 years. *Rheumatology (Oxford)* **44** (5): 670-676.

Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Burmester G, *et al.* (2003). Long-term efficacy and safety of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis: an open, observational, extension study of a three-month, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* **48** (8): 2224-2233.

Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Burmester G, *et al.* (2005b). Two year maintenance of efficacy and safety of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* **64** (2): 229-234.

Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Golder W, *et al.* (2002). Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. *Lancet* **359** (9313): 1187-1193.

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* **71** (5): 661-667.

Braun J, McHugh N, Singh A, Wajdula JS, Sato R (2007). Improvement in patient-reported outcomes for patients with ankylosing spondylitis treated with etanercept 50 mg once-weekly and 25 mg twice-weekly. *Rheumatology (Oxford)* **46** (6): 999-1004.

Bruce B, Fries JF (2005). The Health Assessment Questionnaire (HAQ). *Clin Exp Rheumatol* **23** (5 Suppl 39): S14-18.

Bruce B, Fries JF (2003). The Stanford Health Assessment Questionnaire: a review of its history, issues, progress, and documentation. *J Rheumatol* **30** (1): 167-178.

Cano-Cuenca N, Solis García del Pozo J, Jordán J (2014). Medicina Basada en la Evidencia: revisión sistemática y meta-análisis. *Aula de Farmacia* (1): 33-40.

Carswell EA, Old LJ, Kassel RL, Green S, Fiore N, Williamson B (1975). An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A* **72** (9): 3666-3670.

Certolizumab [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001037/WC500069763.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001037/WC500069763.pdf).

Collantes-Estevez E (2013). Nuevos paradigmas en el diagnóstico y la clasificación de las espondiloartritis. *Reumatol Clin.* **9** (4): 199-200.

Cornelis LV (1999). Tumor necrosis factor gene polymorphisms as severity markers in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* **58** (Suppl 1): I20-I26.

Crofford LJ, Wilder RL, Ristimaki AP, Sano H, Remmers EF, Epps HR, *et al.* (1994). Cyclooxygenase-1 and -2 expression in rheumatoid synovial tissues. Effects of interleukin-1 beta, phorbol ester, and corticosteroids. *The Journal of clinical investigation* **93** (3): 1095-1101.

Crowther M, Lim W, Crowther MA (2010). Systematic review and meta-analysis methodology. *Blood* **116** (17): 3140-3146.

Chalmers TC, Smith H, Jr., Blackburn B, Silverman B, Schroeder B, Reitman D, *et al.* (1981). A method for assessing the quality of a randomized control trial. *Control Clin Trials* **2** (1): 31-49.

Chen J, Lin S, Liu C (2014). Sulfasalazine for ankylosing spondylitis. *The Cochrane database of systematic reviews* **11**: CD004800.

Chen J, Liu C (2005). Sulfasalazine for ankylosing spondylitis. *The Cochrane database of systematic reviews* (2): CD004800.

Chochrane Centro Cochrane Iberoamericano, traductores. Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de intervenciones, version 5.0.2. Barcelona. <http://www.cochrane.es/node/242> Rev Dic 14.

Dinarello CA, Moldawer LL (1999). *Proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis. A primer for clinicians.* . edn: Thousand Oaks, CA.

Dirks AJ, Leeuwenburgh C (2006). Tumor necrosis factor alpha signaling in skeletal muscle: effects of age and caloric restriction. *J Nutr Biochem* **17** (8): 501-508.

Dougados M, Baeten D (2011). Spondyloarthritis. *Lancet* **377** (9783): 2127-2137.

Doward LC, Spoorenberg A, Cook SA, Whalley D, Helliwell PS, Kay LJ, *et al.* (2003). Development of the ASQoL: a quality of life instrument specific to ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* **62** (1): 20-26.

Dyck DJ, Heigenhauser GJ, Bruce CR (2006). The role of adipokines as regulators of skeletal muscle fatty acid metabolism and insulin sensitivity. *Acta Physiol (Oxf)* **186** (1): 5-16.

Egger M, Ebrahim S, Smith GD (2002). Where now for meta-analysis? *Int J Epidemiol* **31** (1): 1-5.

Enbrel® [http://www.svreumatologia.com/wp-content/uploads/Enbrel25mg\\_FT1.pdf](http://www.svreumatologia.com/wp-content/uploads/Enbrel25mg_FT1.pdf).

Espallargues i Carreras M TCQrcycceMJ, Tobías Garcés A, Seoane Pillado T. (2006). Revisiones sistemáticas en las ciencias de la vida. El concepto salud a través de la síntesis de la evidencia científica. . Ed. FISCAM. Toledo.

Espoguia

[http://www.ser.es/practicaClinica/espoguia/espodilitis\\_anquilosante\\_6/tratamiento.php](http://www.ser.es/practicaClinica/espoguia/espodilitis_anquilosante_6/tratamiento.php).

Ferrans CE (1990). Development of a quality of life index for patients with cancer. *Oncol Nurs Forum* **17** (3 Suppl): 15-19; discussion 20-11.

Ferreira González I UG, Alonso-Coello P (2011). Systematic Reviews and Meta-Analysis: Scientific Rationale and Interpretation. *Rev EspCardiol* **64**: 688:696.

Finlay AY, Khan GK (1994). Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol* **19** (3): 210-216.

Fraga Fuentes MD TBJ, Jerez Fernandez E, Sanchez Ruiz de Gordo M, López Sanchez P (2013). Dar sentido a evidencias: interpretando una revisión sistemática sobre medicamentos. *Boletín farmacoterapéutico de Castilla-La Mancha* **XIV (nº2)** (1-8).

Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR (1980). Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum* **23** (2): 137-145.

Genovese MC, Mease PJ, Thomson GT, Kivitz AJ, Perdok RJ, Weinberg MA, *et al.* (2007). Safety and efficacy of adalimumab in treatment of patients with psoriatic arthritis who had failed disease modifying antirheumatic drug therapy. *J Rheumatol* **34** (5): 1040-1050.

Gladman D, Fleischmann R, Coteur G, Woltering F, Mease PJ Effect of certolizumab pegol on multiple facets of psoriatic arthritis as reported by patients: 24-week patient-reported outcome results of a phase III, multicenter study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* **66** (7): 1085-1092.

Golicki D, Newada M, Lis J, Pol K, Hermanowski T, Tlustochowicz M (2012). Leflunomide in monotherapy of rheumatoid arthritis: meta-analysis of randomized trials. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnetrznej* **122** (1-2): 22-32.

Golimumab [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000992/WC500052368.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000992/WC500052368.pdf).

Gorman JD, Sack KE, Davis JC, Jr. (2002). Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor alpha. *N Engl J Med* **346** (18): 1349-1356.

Gratacós Masmitjà J (2001). Opciones terapéuticas en las espondiloartropatías. *Revista Española de Reumatología* **28** (09).

Haas BK (1999). Clarification and integration of similar quality of life concepts. *Image J Nurs Sch* **31** (3): 215-220.

Hernandez-Baldizon S (2012). [How to effectively use methotrexate in rheumatoid arthritis?]. *Reumatología clínica* **8** (1): 42-45.

Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD, *et al.* The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* **343**: d5928.



Higgins JPT GS (2011). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0. *The Cochrane Collaboration updated march 2011*.

Homquist JO (1982). The concept of quality of life. . *Scandinavian Journal of Social Medicine*. **10**.

<http://dxsp.sergas.es> ( (consultado en septiembre 2013).).  
<http://dxsp.sergas.es/ApliEdatos/Epidat/Ayuda/11-Ayuda%20Meta-an%E1lisis.pdf>

Huang F, Gu J, Zhu P, Bao C, Xu J, Xu H, *et al*. Efficacy and safety of adalimumab in Chinese adults with active ankylosing spondylitis: results of a randomised, controlled trial. *Ann Rheum Dis* **73** (3): 587-594.

Hunt SM, McKenna SP, McEwen J, Backett EM, Williams J, Papp E (1980). A quantitative approach to perceived health status: a validation study. *J Epidemiol Community Health* **34** (4): 281-286.

Husted JA, Gladman DD, Farewell VT, Cook RJ (2001). Health-related quality of life of patients with psoriatic arthritis: a comparison with patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* **45** (2): 151-158.

Ibelgaufts H (1995). *Dictionary of cytokines*. 5 edn. Editorial VCH,: New York, NY: .

Iniguez MA, Pablos JL, Carreira PE, Cabre F, Gomez-Reino JJ (1998). Detection of COX-1 and COX-2 isoforms in synovial fluid cells from inflammatory joint diseases. *British journal of rheumatology* **37** (7): 773-778.

Inman RD, Davis JC, Jr., Heijde D, Diekman L, Sieper J, Kim SI, *et al*. (2008). Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis Rheum* **58** (11): 3402-3412.

Iosif RE, Ekdahl CT, Ahlenius H, Pronk CJ, Bonde S, Kokaia Z, *et al*. (2006). Tumor necrosis factor receptor 1 is a negative regulator of progenitor proliferation in adult hippocampal neurogenesis. *J Neurosci* **26** (38): 9703-9712.

Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, *et al*. (1996). Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* **17** (1): 1-12.

Jovell AJ, Navarro-Rubio MD (1995). Evaluación de la evidencia científica. *Medicina Clínica (Barc)* **105**.

Kavanaugh A, Krueger GG, Beutler A, Guzzo C, Zhou B, Dooley LT, *et al.* (2007). Infliximab maintains a high degree of clinical response in patients with active psoriatic arthritis through 1 year of treatment: results from the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis* **66** (4): 498-505.

Kavanaugh A, McInnes I, Mease P, Krueger GG, Gladman D, Gomez-Reino J, *et al.* (2009). Golimumab, a new human tumor necrosis factor alpha 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* **60** (4): 976-986.

Kolliaas G, Douni E, Kassiootis G, Kontoyiannis D (1999). The function of tumor necrosis factor and receptors in models of multi-organs inflammation, rheumatoid arthritis, multiple sclerosis and inflammatory bowel disease. *Ann Rheum Dis*. **58 (Suppl 1):132-139**.

Kollias G, Sfikakis PP (2010). *The First Decade of Biologic TNF Antagonists in Clinical Practice: Lessons Learned, Unresolved Issues and Future Directions*. edn, vol. 11. Karger: Basel.

Kriegler M, Perez C, DeFay K, Albert I, Lu SD (1988). A novel form of TNF/cachectin is a cell surface cytotoxic transmembrane protein: ramifications for the complex physiology of TNF. *Cell* **53** (1): 45-53.

Kwok T, Pope JE Minimally important difference for patient-reported outcomes in psoriatic arthritis: Health Assessment Questionnaire and pain, fatigue, and global visual analog scales. *J Rheumatol* **37** (5): 1024-1028.

Laporte JR (1993). Principios básicos de investigación clínica. *Ergón Creación, S.A. Disponible en: <https://www.icf.uab.es/ca/productes/publi/subllibres/pbic.html>*.

MacEwan DJ (2002a). TNF ligands and receptors--a matter of life and death. *Br J Pharmacol* **135** (4): 855-875.

MacEwan DJ (2002b). TNF receptor subtype signalling: differences and cellular consequences. *Cell Signal* **14** (6): 477-492.

Martin AJ, Stockler M (1998). Quality-of-life assessment in health care research and practice. *Eval Health Prof* **21** (2): 141-156.

McConnell J (2007). Meta-analyses in The Lancet Infectious Diseases. *Lancet Infect Dis* **7** (10): 634.

McGonagle D, Conaghan PG, Emery P (1999). Psoriatic arthritis: a unified concept twenty years on. *Arthritis Rheum* **42** (6): 1080-1086.

McKenna SP, Doward LC, Whalley D, Tennant A, Emery P, Veale DJ (2004). Development of the PsAQoL: a quality of life instrument specific to psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* **63** (2): 162-169.

Mease PJ (2009). Assessing the impact of psoriatic arthritis on patient function and quality of life: lessons learned from other rheumatologic conditions. *Semin Arthritis Rheum* **38** (4): 320-335.

Mease PJ Measures of psoriatic arthritis: Tender and Swollen Joint Assessment, Psoriasis Area and Severity Index (PASI), Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI), Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI), Mander/Newcastle Enthesitis Index (MEI), Leeds Enthesitis Index (LEI), Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC), Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesis Score (MASSES), Leeds Dactylitis Index (LDI), Patient Global for Psoriatic Arthritis, Dermatology Life Quality Index (DLQI), Psoriatic Arthritis Quality of Life (PsAQOL), Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F), Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC), Psoriatic Arthritis Joint Activity Index (PsAJAI), Disease Activity in Psoriatic Arthritis (DAPSA), and Composite Psoriatic Disease Activity Index (CPDAI). *Arthritis Care Res (Hoboken)* **63 Suppl 11**: S64-85.

Mease PJ, Fleischmann R, Deodhar AA, Wollenhaupt J, Khraishi M, Kielar D, *et al.* Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a Phase 3 double-blind randomised placebo-controlled study (RAPID-PsA). *Ann Rheum Dis* **73** (1): 48-55.

Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, Ruderman EM, Steinfeld SD, Choy EH, *et al.* (2005). Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* **52** (10): 3279-3289.

Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, Siegel EL, Cohen SB, Ory P, *et al.* (2004). Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis Rheum* **50** (7): 2264-2272.

Mease PJ, Ory P, Sharp JT, Ritchlin CT, Van den Bosch F, Wellborne F, *et al.* (2009). Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: 2-year data from the Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial (ADEPT). *Ann Rheum Dis* **68** (5): 702-709.

Mease PJ, Woolley JM, Singh A, Tsuji W, Dunn M, Chiou CF Patient-reported outcomes in a randomized trial of etanercept in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* **37** (6): 1221-1227.

Meseguer-Guaita F Lectura crítica de un Metaanálisis y de una revisión sistemática. [https://www.murciasalud.es/recursos/ficheros/136630-capitulo\\_11.pdf](https://www.murciasalud.es/recursos/ficheros/136630-capitulo_11.pdf).

Moher D, Cook DJ, Jadad AR, Tugwell P, Moher M, Jones A, *et al.* (1999). Assessing the quality of reports of randomised trials: implications for the conduct of meta-analyses. *Health Technol Assess* **3** (12): i-iv, 1-98.

Molinero L (consultado el 25 de Julio de 2013). Meta-análisis. Asociación de la Sociedad Española de Hipertensión. Liga española para la lucha contra la hipertensión arterial. *Disponible en: <http://www.seh-lelha.org/metaanalisis.htm> (consultado el 25 de Julio de 2013).*

Munoz-Fernandez MA, Fresno M (1998). The role of tumour necrosis factor, interleukin 6, interferon-gamma and inducible nitric oxide synthase in the development and pathology of the nervous system. *Prog Neurobiol* **56** (3): 307-340.

Muteins <http://www.copewithcytokines.de/cope.cgi?key=TNF-alpha%20muteins>.

Nakajima K, Graeber MB, Sonoda M, Tohyama Y, Kohsaka S, Kurihara T (2006). In vitro proliferation of axotomized rat facial nucleus-derived activated microglia in an autocrine fashion. *J Neurosci Res* **84** (2): 348-359.

Navarro-Sarabia F, Fernandez-Sueiro JL, Torre-Alonso JC, Gratacos J, Queiro R, Gonzalez C, *et al*. High-dose etanercept in ankylosing spondylitis: results of a 12-week randomized, double blind, controlled multicentre study (LOADET study). *Rheumatology (Oxford)* **50** (10): 1828-1837.

Nedospasov SA, Udalova IA, Kuprash DV, Turetskaya RL (1991). DNA sequence polymorphism at the human tumor necrosis factor (TNF) locus. Numerous TNF/lymphotoxin alleles tagged by two closely linked microsatellites in the upstream region of the lymphotoxin (TNF-beta) gene. *J Immunol* **147** (3): 1053-1059.

OMS (1995). The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. *Soc Sci Med* **41** (10): 1403-1409.

Power M, Harper A, Bullinger M (1999). The World Health Organization WHOQOL-100: tests of the universality of Quality of Life in 15 different cultural groups worldwide. *Health Psychol* **18** (5): 495-505.

Rajagopalan PT, Zhang Z, McCourt L, Dwyer M, Benkovic SJ, Hammes GG (2002). Interaction of dihydrofolate reductase with methotrexate: ensemble and single-molecule kinetics. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **99** (21): 13481-13486.

Raychaudhuri SP, Deodhar A The classification and diagnostic criteria of ankylosing spondylitis. *J Autoimmun* **48-49**: 128-133.

Remicade® [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000240/WC500050888.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000240/WC500050888.pdf).

Revicki DA, Luo MP, Wordsworth P, Wong RL, Chen N, Davis JC, Jr. (2008). Adalimumab reduces pain, fatigue, and stiffness in patients with ankylosing spondylitis: results from the adalimumab

trial evaluating long-term safety and efficacy for ankylosing spondylitis (ATLAS). *J Rheumatol* **35** (7): 1346-1353.

Rigby WF (2000). Introduction to TNF gene regulation. *ACR Basic Science Symposium* (173-183).

Roque Sanchez MV (2008). [Misunderstandings on concepts life and quality of life]. *Cuad Bioet* **19** (66): 223-235.

Rudwaleit M, Khan MA, Sieper J (2005). The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: do we need new criteria? *Arthritis Rheum* **52** (4): 1000-1008.

Sackett DL, Haynes RB, Tugwell P, Guyatt G (1991). *Clinical Epidemiology: A Basic Science for Clinical Medicine. Lippincott Williams and Wilkins; Edición: 2nd Revised edition*

SIGN Scottish Intercollegiate Guidelines Network. [http:// www.sign.ac.uk/index.html](http://www.sign.ac.uk/index.html).

Skevington SM, Lotfy M, O'Connell KA (2004). The World Health Organization's WHOQOL-BREF quality of life assessment: psychometric properties and results of the international field trial. A report from the WHOQOL group. *Qual Life Res* **13** (2): 299-310.

Solis Garcia del Pozo J, Vives Soto M, Lizan-Garcia M, Solera Santos J (2003). [Questionnaires of spinal dysfunction: a critical review addressed to the clinician]. *Rev Clin Esp* **203** (9): 439-442.

Stellwagen D, Malenka RC (2006). Synaptic scaling mediated by glial TNF- $\alpha$ . *Nature* **440** (7087): 1054-1059.

Torre Alonso JC (2010). Utilidad y aplicación en la práctica clínica de los criterios CASPAR. *Reumatol Clin.* **6** (Supl.1).

Tracey KJ (1994). *Tumor necrosis factor- $\alpha$* . 2 edn. Academic Press: San Diego C. A.,

Udalova IA, Nedospasov SA, Webb GC, Chaplin DD, Turetskaya RL (1993). Highly informative typing of the human TNF locus using six adjacent polymorphic markers. *Genomics* **16** (1): 180-186.

Urrutia G, Bonfill X (2010). [PRISMA declaration: a proposal to improve the publication of systematic reviews and meta-analyses]. *Med Clin (Barc)* **135** (11): 507-511.

Urrutia G, Bonfill X (2013). [The PRISMA statement: a step in the improvement of the publications of the Revista Espanola de Salud Publica]. *Rev Esp Salud Publica* **87** (2): 99-102.

Urzúa MA, Caqueo-Urizar A (2012). Calidad de vida: una revisión teórica del concepto. . *Terapia Psicológica*. **30**.

van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, Sieper J, DeWoody K, Williamson P, *et al.* (2005). Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum* **52** (2): 582-591.

van der Heijde DM, Revicki DA, Gooch KL, Wong RL, Kupper H, Harnam N, *et al.* (2009). Physical function, disease activity, and health-related quality-of-life outcomes after 3 years of adalimumab treatment in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther* **11** (4): R124.

Vilagut G, Ferrer M, Rajmil L, Rebollo P, Permanyer-Miralda G, Quintana JM, *et al.* (2005). [The Spanish version of the Short Form 36 Health Survey: a decade of experience and new developments]. *Gac Sanit* **19** (2): 135-150.

Wanders AJ, Gorman JD, Davis JC, Landewe RB, van der Heijde DM (2004). Responsiveness and discriminative capacity of the assessments in ankylosing spondylitis disease-controlling antirheumatic therapy core set and other outcome measures in a trial of etanercept in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* **51** (1): 1-8.

Ware JE, Jr., Sherbourne CD (1992). The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* **30** (6): 473-483.

Ware JEJ, Kosinski M, Dewey JE (2000). How to score version 2 of the SF-36 Health Survey. *Lincoln RI: Quality Metric Incorporated*.

Wojdasiewicz P, Poniatowski LA, Szukiewicz D The role of inflammatory and anti-inflammatory cytokines in the pathogenesis of osteoarthritis. *Mediators Inflamm* **2014**: 561459.

Zeidler H, Kaltwasser JP, Leonard JP, Kohlmann T, Sigmund R, Degner F, *et al.* (2002). Prescription and tolerability of meloxicam in day-to-day practice: postmarketing observational cohort study of 13,307 patients in Germany. *Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases* **8** (6): 305-315.

Zochling J Measures of symptoms and disease status in ankylosing spondylitis: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS), Ankylosing Spondylitis Quality of Life Scale (ASQoL), Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), Bath Ankylosing Spondylitis Global Score (BAS-G), Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI), Dougados Functional Index (DFI), and Health Assessment Questionnaire for the Spondylarthropathies (HAQ-S). *Arthritis Care Res (Hoboken)* **63 Suppl 11**: S47-58.