



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

SUBDIRECCIÓN GENERAL MÉDICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE" ISSSTE

**"EFICACIA Y SEGURIDAD DEL INFLIXIMAB
EN PACIENTES CON ESPONDILITIS ANQUILOSANTE"**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA ESPECIALIDAD DE:

REUMATOLOGÍA

PRESENTA

DRA. ANA CRISTINA PÉREZ GUDIÑO

PROFESOR TITULAR DEL CURSO Y ASESOR DE TESIS:

DRA. FEDRA IRAZOQUE PALAZUELOS



MÉXICO, D. F.

ENERO DE 2006.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

A Dios, por haberme permitido caminar por este sendero

A mi familia, por su amor y apoyo incondicional

A Antonio, por estar a mi lado en todo momento

A mis maestras, por sus enseñanzas

AUTORIZACIONES

Dr. Mauricio Di Silvio López
Subdirector de Enseñanza e Investigación
CMN 20 de Noviembre ISSSTE

Dra. Fedra Irazoque Palazuelos
Profesor Titular del Curso de Reumatología
Asesora de Tesis
CMN 20 de Noviembre ISSSTE

Dra. Alma Vergara
Médico Adscrito del Servicio de Endocrinología
Revisor de Tesis
CMN 20 de Noviembre ISSSTE

Dra. Ana Cristina Pérez Gudiño
Residente de Reumatología
CMN 20 de Noviembre ISSSTE

ÍNDICE

| | |
|---|----|
| 1. INTRODUCCIÓN..... | 2 |
| 2. ANTECEDENTES..... | 4 |
| 2.1 ESPONDILITIS ANQUILOSANTE DEFINICIÓN..... | 4 |
| 2.2 PERSPECTIVA HISTÓRICA..... | 4 |
| 2.3 EPIDEMIOLOGÍA..... | 6 |
| 2.4 ETIOPATOGENIA..... | 8 |
| 2.5 MANIFESTACIONES ARTICULARES..... | 11 |
| 2.6 MANIFESTACIONES EXTRAARTICULARES..... | 13 |
| 2.7 COMPLICACIONES..... | 15 |
| 2.8 TRATAMIENTO CONVENCIONAL..... | 18 |
| 3. FACTOR DE NECROSIS TUMORAL α (TNF α)..... | 24 |
| 3.1 PRODUCCIÓN, ESTRUCTURA Y RECEPTORES..... | 24 |
| 3.2 SEÑALIZACIÓN POR LA FAMILIA DE RECEPTORES..... | 26 |
| 3.3 ACCIONES BIOLÓGICAS..... | 27 |
| 4. PAPEL DEL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL α (TNF α)..... | 29 |
| 5. INFLIXIMAB..... | 30 |
| 5.1 FARMACOCINÉTICA..... | 30 |
| 5.2 MECANISMO DE ACCIÓN..... | 31 |
| 5.3 DOSIFICACIÓN Y PREPARACIÓN..... | 31 |
| 5.4 EFECTOS ADVERSOS..... | 32 |
| 6. INFLIXIMAB Y ESPONDILITIS ANQUILOSANTE..... | 35 |
| 7. OBJETIVOS..... | 42 |
| 8. MATERIAL Y MÉTODOS..... | 42 |
| 9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO..... | 44 |
| 10. RESULTADOS..... | 44 |
| 11. DISCUSIÓN..... | 51 |
| 12. CONCLUSIONES..... | 54 |
| 13. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 55 |

ÍNDICE DE TABLAS Y GRÁFICAS

| | | |
|-----------|--|----|
| TABLA 1 | ESTUDIOS REALIZADOS CON INFLIXIMAB EN ESPONDILITIS ANQUILOSANTE..... | 35 |
| GRÁFICA 1 | EDAD DE INICIO DE LA ESPONDILITIS ANQUILOSANTE | 45 |
| GRÁFICA 2 | TIEMPO DE EVOLUCIÓN DE ESPONDILITIS ANQUILOSANTE | 45 |
| TABLA 2 | HISTORIA FAMILIAR EN PACIENTES CON ESPONDILITIS ANQUILOSANTE..... | 46 |
| GRÁFICA 3 | AFECTACIÓN AXIAL..... | 46 |
| GRÁFICA 4 | AFECTACIÓN PERIFÉRICA..... | 47 |
| GRÁFICA 5 | TRATAMIENTO EMPLEADO | 47 |
| GRÁFICA 6 | TIEMPO DE EMPLEO DE TRATAMIENTO HABITUAL..... | 48 |
| GRÁFICA 7 | BASFI PRETRATAMIENTO..... | 49 |
| GRÁFICA 8 | BASFI POST TRATAMIENTO..... | 49 |
| TABLA 3 | CLINIMETRÍA PRE Y POST TRATAMIENTO..... | 50 |

“Algunos casos...son confinados principalmente a la columna vertebral...Esto conduce a una anquilosis completa gradual e indolora de toda la columna vertebral, y de las articulaciones de la cadera, de tal forma que la cabeza, tronco y muslos están unidos firmemente y completamente rígidos, mientras que otros puntos mantienen su movilidad normal.”

Ernst Adolph Gustav Gottfried von Strumpell. A textbook of Medicine for Students and Practitioners, 1887 (1)

1. INTRODUCCIÓN

Las espondiloartropatías se definen como un grupo de artropatías inflamatorias que se caracterizan por sacroilítis y asociación con el HLA-B27. El grupo de espondiloartropatías incluye: la espondilitis anquilosante (EA), artritis psoriásica (APso), artritis reactiva (ARE), artritis asociada a enfermedad inflamatoria intestinal o enteropática (AE) y espondiloartropatías indiferenciadas (EI). En conjunto tienen una prevalencia de 1.9%. La EA es el prototipo de las espondiloartropatías, siendo una enfermedad compleja y debilitante cuya prevalencia mundial es hasta de 0.9% (2).

Los tratamientos disponibles hasta la actualidad para la Espondilitis Anquilosante se basan en el uso de AINE y terapia física para el control del dolor y la rigidez vertebral. Y a diferencia de otras enfermedades como la Artritis Reumatoide en que contamos con fármacos llamados modificadores de la enfermedad (FARME), como el metotrexate, sulfasalazina, leflunomida, antimaláricos, en la EA existe poca evidencia de que dichos fármacos sean realmente eficaces.

Sólo la sulfasalazina ha demostrado, en estudios controlados, que es efectiva cuando la enfermedad es florida en manifestaciones periféricas.

Existe un porcentaje notable de pacientes afectados por Espondilitis anquilosante, que no responden a los diferentes esquemas propuestos de AINEs o a la combinación de estos con metotrexate o sulfasalazina que son los esquemas más frecuentemente utilizados. Un cambio radical al tratamiento lo hemos podido observar con la llegada de terapia biológica con los agentes contra factor de necrosis tumoral (TNF-a) como el infliximab, el cual ha demostrado ser eficaz en el control de la actividad inflamatoria de pacientes con Espondilitis Anquilosante resistentes a tratamiento convencional (3).

Las razones específicas para considerar el tratamiento con infliximab en los pacientes con Espondilitis Anquilosante son: el aumento de la expresión del TNF-a en el

suero y en las articulaciones sacroilíacas de los pacientes con espondilitis anquilosante y la estrecha relación inmunológica entre las Espondiloartropatías y la enfermedad de Crohn, que es una indicación definida para este nuevo tratamiento biológico. El tratamiento con 3 infusiones de infliximab en los pacientes con Espondilitis Anquilosante produjo un incremento rápido y sostenido de las citocinas Th1 a niveles comparables a los controles sanos, así como una reducción de linfocitos T IL-10 en pacientes con valores basales elevados. A nivel sinovial, disminuye la hipervascularización y existe una tendencia a la reducción de la hiperplasia de la empalizada sinovial, así como un aumento significativo en el número de linfocitos B y células plasmáticas; disminución de la activación endotelial y el infiltrado inflamatorio (4).

2. ANTECEDENTES:

ESPONDILITIS ANQUILOSANTE

2.1 Definición:

La Espondilitis Anquilosante (EA) es una enfermedad inflamatoria crónica asociada al antígeno HLA B27, de etiología desconocida, que afecta principalmente a las articulaciones sacroilíacas y al esqueleto axial, aunque también puede ser característica la afectación de las articulaciones periféricas. Puede ir acompañada de manifestaciones extraarticulares, como uveítis anterior aguda, insuficiencia aórtica, anomalías de conducción cardíaca, fibrosis pulmonar y afectación neurológica. (5)

Pertenece al grupo de las espondiloartropatías. Dentro de este grupo se incluyen las siguientes entidades: espondilitis anquilosante (EA), artritis reactiva, artritis psoriásica, artritis asociada a las enfermedades inflamatorias intestinales como la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, un subgrupo de enfermos con artritis crónica juvenil y pacientes con rasgos clínicos de espondiloartritis que cumplen los criterios del Grupo Europeo para el Estudio de las Espondiloartritis (ESSG) y/o los de Amor, pero que no reúnen criterios de una espondiloartritis definida y que se engloban dentro del término de espondiloartritis indiferenciada.(3)

El término espondilitis anquilosante procede de los términos griegos *ankylos* (“curvado”) y *spondylos* (“disco intervertebral”). (5)

2.2 Perspectiva histórica:

Estudios paleopatológicos de momias egipcias sugieren que la enfermedad existía en la humanidad en la antigüedad. Sin embargo, la primera descripción histórica de EA apareció en la literatura hasta 1559 cuando Realdo Colombo otorgó una descripción

anat6mica de 2 esqueletos con anormalidades t6picas de la EA en su libro *De Re Anatomica*.

En 1693, Bernard Connor, un m6dico irland6s, describi6 un esqueleto humano exhumado que ten6a la columna vertebral con una curvatura marcada. Adem6s, el sacro, 5 lumbares y 10 tor6cicas, 5 costillas derechas y 3 izquierdas se encontraban fusionadas en un solo hueso. Connor m6s tarde describi6 las posibles consecuencias de esa curvatura espinal en el movimiento y la respiraci6n, a lo largo de la vida del paciente.

Varios m6dicos, Lyons, Adams, Todd, Hare, Brodie, Wilson, Brodhurst, Hilt, Von Thaden, Fagge y Sturge, reportaron m6s sobre EA entre 1831 y 1879. Sin embargo, los reportes de Wladimir von Bechterew en Rusia (1893), Adolph Str6mpell en Alemania (1897), Pierre Marie en Francia (1898) y Connor son los primeros en describir la enfermedad. De ah6 que se conociera tambi6n a la EA como enfermedad de Bechterew, en Alemania.

Los hallazgos radiogr6ficos de la EA, incluyendo la sacroil6tis temprana y la presencia de sindesmofitos en forma tard6a, fueron descritos por Krebs, Scout, Forestier y Robert en 1930.

El concepto de espondiloartropat6as fue introducido por Moll y cols, como una familia de des6rdenes interrelacionados que compart6an caracter6sticas cl6nicas y gen6ticas, distintas de la artritis reumatoide. El grupo original inclu6a EA, s6ndrome de Reiter (artritis reactiva), artritis psori6sica, espondiloartropat6as de inicio juvenil (subgrupo de la artritis cr6nica juvenil), y artritis asociada con enfermedad inflamatoria intestinal.

En 1991, el Grupo de Estudio Europeo de las Espondiloartropat6as (ESSG) acomod6 las espondiloartropat6as indiferenciadas.

Entre 1950 y 1950 se descubrió la presencia del antígeno leucocitario humano (HLA) y la presencia del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CPH) como el factor más importante para entender las espondiloartropatías. Una etiología infecciosa se propuso basada en la correlación entre EA y síndrome de Reiter.

En 1916, Hans Reiter describió al síndrome de Reiter como una uretritis no gonocócica, artritis periférica y conjuntivitis posterior a disentería. La presencia de algunos signos clínicos de la EA en pacientes con artritis reactiva sugirió la correlación entre ambas. Lo cual se confirmó en 1973 por la alta frecuencia de HLA B27 en ambas. Se sugirió que la EA también tenía una patogenia infecciosa, implicándose infecciones entéricas con *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*.

Desde 1920 se utilizó el tratamiento con rayos x para el dolor espinal con buenos resultados, y mejoría a corto plazo. Sin embargo, se abandonó por efectos secundarios.

En 1838 el ácido salicílico se observó como un agente efectivo analgésico y antipirético para el tratamiento de reumatismo agudo y crónico, sin embargo, sin beneficios terapéuticos para EA. La fenilbutazona se introdujo en 1949 y constituyó el primer fármaco para el cual se aplicó el término de AINE. Siendo altamente efectivo en control del dolor e inflamación, pero con efectos secundarios serios. (2)

2.3 Epidemiología:

Las espondiloartropatías ocurren en 0.2 a 1% de la población, con una relación hombre: mujer de 3-9:1. (6,7) La afectación de columna y pelvis es mayor en hombres, con involucro de pared torácica, caderas, hombros y pies. En contraste, las mujeres tienen menor severidad en columna, con más síntomas en rodillas, carpos, tobillos, cadera. La enfermedad es más severa en hombres. (2)

La edad de inicio va de la adolescencia a los 35 años, o edad más avanzada en casos excepcionales (6). Un estudio alemán de 3000 pacientes mostró 4% menores de 15

años; 90% entre 15 y 40 años; el restante 6% más de 40 años. Una base de datos alemana de 8776 pacientes reportó una edad de inicio de 28.3 años en promedio. De acuerdo a la edad de inicio se observa una mayor prevalencia de afección coxofemoral, en pacientes con inicio temprano, y una mayor prevalencia de reemplazo total de cadera en el inicio juvenil, en un 18% vs. 8% de la edad adulta. (2)

La incidencia global ligada a la edad y sexo es de 7.3 por cada 100 000 personas al año. (5) En EU es de 7 a 9 por 100 000. (8)

La prevalencia de todo el grupo de espondiloartropatías se ha estimado entre 0.6 al 1.9%, con una prevalencia de EA entre 0.1 al 1.1%. (9) La EA se desarrolla del 2 al 6% en individuos HLA B27 positivos. El riesgo incrementa 20% en casos de familiares HLA B27 positivos, de personas con EA, mientras que casi no hay riesgo en familiares HLA B27 negativos. (6)

Alrededor del 90% de los pacientes de raza blanca con EA poseen HLA-B27, pero tanto la EA como el HLA B27 se dan en los pacientes africanos de raza negra y los japoneses, con una prevalencia del B27 por debajo del 1%. (2)

El síntoma más común es el dolor inflamatorio lumbar. (8) La fatiga se ha identificado como un problema principal, asociado estrechamente con dolor y rigidez. (9).

Las espondiloartropatías en general, especialmente la EA, tienen un claro impacto socioeconómico en la sociedad. (9) Los individuos con EA sufren dolor y discapacidad comparable a aquéllos con artritis reumatoide. Dado a que el inicio de EA es típicamente más temprano que la AR, el impacto socioeconómico se siente a menor edad. Hasta el 50% de los pacientes con EA de inicio en la etapa adulta y una mayor proporción de aquéllos con inicio juvenil desarrollan artritis de cadera, y muchos de ellos requerirán de cirugía de reemplazo de cadera. (10)

Las deformidades, incapacidad y pérdida de función se desarrollan frecuentemente en los primeros 10 años de la enfermedad. El diagnóstico puede tardar desde 5 hasta 15 años. (8)

Aproximadamente un tercio de los pacientes con EA dejan de trabajar y un 15% adicional sufre de cambios en su trabajo, como reducción de horas trabajadas, cambio de trabajo, como resultado de la enfermedad. La discapacidad laboral está asociada a la edad, mayor duración de la enfermedad, menor estándar educacional, comorbilidad, alteraciones físicas, dolor, fatiga, rigidez, ansiedad y depresión, así como autoestima. La calidad de vida se encuentra relacionada con rigidez 90%, dolor 83%, fatiga 62%, alteraciones en el sueño 54%, preocupación por la apariencia 51%, sobre el futuro 50% y efectos adversos de medicamentos 41%.

La expectativa de vida para personas con EA está reducida; con una tasa de mortalidad estandarizada de 1.5. (10) El exceso de mortalidad es principalmente debida a enfermedad valvular cardíaca, amiloidosis, fracturas, enfermedad cerebrovascular, neoplasias, falla renal y neumonía. (7,10)

2.4 Etiopatogenia:

La etiología exacta no se conoce en su totalidad. La fuerte asociación con algunos subtipos de HLA B27 parece respaldar la teoría de que la enfermedad se debe a una respuesta inmune determinada genéticamente por factores ambientales en individuos predispuestos. El marcador genético HLA B27 está presente en el 80 a 98% de los pacientes de raza blanca, en contraste con sólo un 8% de la población general. (5)

Se han propuesto dos teorías para explicar la asociación del HLA B27 con la EA: la teoría del receptor y la teoría del mimetismo molecular.

La teoría del receptor postula que el receptor de células T reconoce péptidos propios o extraños, de 8 a 20 aminoácidos de longitud, en asociación con moléculas CPH

clase I ó II, formando un complejo trimolecular. (11) En situaciones normales, la molécula HLA B27 de la superficie de las células presentadoras de antígenos presenta péptidos derivados de forma endógena de los linfocitos T CD8+. La hipótesis del péptido artrítogénico sostiene que la EA se produce cuando un desafío antigénico externo activa los linfocitos T autorreactivos que reconocen los péptidos endógenos presentados por el HLA B27.

Es posible que los individuos positivos para el HLA B27 con los diversos subtipos puedan diferir en su capacidad para la presentación de péptidos a las células T citotóxicas autorreactivas. (5)

La teoría del mimetismo molecular sugiere que la enfermedad está causada por componentes antigénicos de microorganismos que semejan parcialmente o presentan reacción cruzada con moléculas HLA. Una vez que los anticuerpos antibacterianos han sido producidos como resultados de infección, se unirán a moléculas HLA en linfocitos, fibroblastos y condrocitos. La activación de la cascada del complemento conducirá a la inflamación y los síntomas clínicos de la enfermedad.

Una explicación alterna para las respuestas autorreactivas patogénicas, es a través de la presencia de “epítopes crípticos”. Los principios de esta teoría son que cada proteína propia posee un número pequeño de epítopes dominantes involucrados en la selección negativa de células T. La mayoría de estos determinantes crípticos no inducen tolerancia y existe una gran cohorte de células T autorreactivas potenciales, que bajo ciertas circunstancias se activan.

Los determinantes crípticos pueden estar presentes en la sinovia y cualquier similitud con secuencias antigénicas en un organismo infectante puede inducir una respuesta autorreactiva, lo cual puede conducir a inflamación y daño tisular.

La teoría del mimetismo molecular fue propuesta inicialmente por Ebringer et al, en 1976, al mostrarse que varios microorganismos gramnegativos, como *Klebsiella pneumoniae*, poseía antígenos que presentaban reacción cruzada con el HLA B27.

Se ha encontrado que el HLA B27 allogénico humano se une preferentemente con antígenos de *K. pneumoniae* a comparación de sueros sin HLA B27. Más aún, estudios han demostrado que anticuerpos monoclonales anti.HLA B27 se unen específicamente a un componente de 70 kD de *K pneumoniae*.

El mimetismo molecular también ha sido demostrado a nivel de aminoácidos. Una secuencia de aminoácidos homóloga (QTDRED) ha sido identificada entre el HLA B27 y la enzima nitrogenasa reductasa de la *K pneumoniae*. Los pacientes con EA tienen niveles elevados de anticuerpos contra *K pneumoniae* reductasa, especialmente durante las fases activas de la enfermedad.

Existe otra secuencia de aminoácidos que tiene reacción cruzada con una parte de la molécula HLA B27. Se ha demostrado mimetismo molecular entre la proteína de secreción de *K pneumoniae* (pul D) de la enzima pullulanasa del almidón (DRDE) y el HLA B27 (DRED).

También se ha descrito una secuencia de aminoácidos homóloga entre la enzima pullulanasa (pul A) inducible del almidón y la colágena tipos I, III y IV.

Estudios microbiológicos han demostrado que la *K pneumoniae* fue aislada más frecuentemente en fases activas de la enfermedad. En un segundo estudio secuencial, se demostró que una recaída clínica era precedida de la aparición de *K pneumoniae* en muestras de heces, y la inflamación activa se asociaba a elevación de IgA sérica total, sugiriendo que un agente microbiano actuaba a través de una superficie mucosa, como el intestino.

Está bien establecido que los niveles de IgA se encuentran elevados en pacientes con EA y que usualmente están asociados con las fases inflamatorias de la actividad de la enfermedad. Estudios en los Países Bajos han reportado niveles elevados de anticuerpos contra el lipopolisacárido de *K pneumoniae* en pacientes con EA y uveítis anterior aguda a comparación de sujetos controles sanos. Los anticuerpos IgG contra péptidos homólogos del HLA B27, *K pneumoniae* reductasa y pullulanasa.

Si la *K pneumoniae* estuviera presente en la mucosa intestinal en pacientes con EA, los ganglios linfáticos de relevo más cercanos serían los mesentéricos. Estos se encuentran cercanos a la columna lumbar y articulaciones sacroilíacas y, de ahí que, se esperarían niveles de anticuerpos elevados en estas áreas, las cuales son los principales sitios patológicos de la expresión de la enfermedad.

Si la mucosa intestinal está afectada, las alteraciones también estarían presentes en los ganglios linfáticos mesentéricos, presacos y pélvicos. Se han demostrado alteraciones en los ganglios pélvicos y sacros en pacientes con EA y se observó que la inflamación y esclerosis de los ganglios linfáticos parecía preceder el desarrollo de cambios radiográficos en la columna lumbar y articulaciones sacroilíacas. (11)

2.5 Manifestaciones articulares:

El síntoma inicial es un dolor sordo, insidioso, generalmente profundo en los glúteos y/o en la región lumbar. (3) En ocasiones el paciente lo percibe cerca de la cresta ilíaca, región trocantérea mayor o parte posterior del muslo. Con frecuencia alterna entre un lado y otro, puede agravarse con la tos, al estornudar o con movimientos de flexión brusca de la espalda. (5) El dolor se vuelve persistente y bilateral en pocos meses, y empeora por la noche.

Se acompaña de rigidez matinal en la misma área que dura algunas horas, mejora con la actividad y se exagera con la inactividad. (2)

Los pacientes pueden sufrir dolor torácico, acentuado al toser o estornudar, a veces diagnosticado como pleurítico, por afectación de la columna dorsal y entesopatía de articulaciones condroesternales y manubrioesternales. En la fase inicial existe una disminución de leve a moderada de la expansión torácica. Aparece con relativa frecuencia en parientes de personas HLA B27 positivo, incluso en ausencia de sacroilítis radiológica.

Los principales sitios de entesitis son las articulaciones costoesternales, apófisis espinosas, crestas ilíacas, trocánteres mayores, tuberosidades isquiáticas, tubérculos tibiales, tendón de Aquiles y fascia plantar.

La cintura escapular y pélvica son las articulaciones extraaxiales más frecuentemente afectadas, siendo motivo de consulta en un 15% de los casos. La afección es asimétrica. Hasta el 35% de los pacientes presentan afectación de cadera y hombros en alguna etapa de la enfermedad. La articulación de la rodilla también puede afectarse. En un 10% de los casos se afecta la articulación temporomandibular. (5)

Los hallazgos clínicos objetivos incluyen aplanamiento de la lordosis normal y restricción al movimiento en todos los planos. Hay reducción de la prueba de Schober y la distancia dedos piso es mayor. Hay restricción en la expansión torácica por fusión costovertebral. Adicionalmente, la xifosis normal de la columna dorsal se acentúa. El dolor y la rigidez de las articulaciones cervicales son seguidas de una incapacidad para la extensión completa del cuello, manifestada por un incremento en la distancia occipucio pared. El paciente puede pararse con las rodillas flexionadas, dependiendo de la severidad de la xifosis cervical y torácica. (6)

2.6 Manifestaciones extraarticulares

Oculares:

Entre el 20 y el 40% de los pacientes desarrollan uno o más episodios de uveítis aguda en el curso de la enfermedad. (5,12) Es aproximadamente 11 veces más frecuente en pacientes con EA que en los familiares de estos pacientes que también tienen el HLA B27 positivos.

El 95% de los pacientes con EA y uveítis son HLA B27 positivos, y aproximadamente el 50% de los casos de uveítis anterior aguda aislada son también HLA B27 positivos. (12)

Se trata de una uveítis anterior aguda no granulomatosa, unilateral y recurrente, pero es frecuente la afectación de los 2 ojos en el curso de la enfermedad. (6,12) Tiene muy buena respuesta al tratamiento tópico ocular con corticoides y midriáticos, siendo poco frecuente la aparición de secuelas clínicas residuales (11), las cuales ocurren por falta de tratamiento o la demora en el mismo, con aparición de sinequias y glaucoma. (5) En las formas recidivantes (más de 3 años) puede valorarse el tratamiento con sulfasalazina. Y en la inflamación crónica resistente puede requerirse esteroides orales, inmunosupresores como azatioprina, metotrexate o ciclosporina A, o fármacos anti-TNFa.

Cardiovasculares:

Aproximadamente un 50% de los pacientes HLA B27 positivos y trastornos cardiovasculares constituyen el primer síntoma de la enfermedad.

La presencia de lesiones aórticas subclínicas se presentan en alrededor de un 30% de los casos. La insuficiencia aórtica constituye la complicación clínica valvular más frecuente en EA. (12) Se ha reportado en el 3.5% de los pacientes que padecían la enfermedad desde hace 15 años y en el 10% de los que la padecían desde hace 30 años. (5).

Se presenta en forma de una típica insuficiencia aórtica de curso evolutivo insidioso pero que puede evolucionar a insuficiencia cardíaca grave que requiera tratamiento quirúrgico. Su aparición se relaciona con el tiempo de evolución de la enfermedad y la presencia de artritis periférica. Ocasionalmente, puede presentarse con una insuficiencia mitral asociada debida a la extrema dilatación de la raíz aórtica y/o a una extensión de las lesiones fibróticas que engloben la valva anterior de la mitral.

Los trastornos de la conducción son la causa más frecuente de sintomatología cardíaca en los pacientes con EA, con una prevalencia entre el 10 y el 30% de los casos. Los bloqueos atrioventriculares completos son bastante menos frecuentes (1 a 9%). La presencia del HLA B27 constituye en los varones uno de los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de trastornos de conducción (RR 6.7). Entre un 15 a 20% de pacientes portadores de un marcapasos permanente tienen HLA B27 positivo. (12)

Tanto la insuficiencia aórtica como las anomalías de la conducción cardíaca son 2 veces más frecuentes en pacientes con afectación articular periférica. (5)

Otras arritmias mucho menos frecuentes son bradicardias, conducción sinusal irregular y fibrilación auricular.

La presencia de una miocardiopatía, por exceso de fibrosis miocárdica, es responsable de trastornos de contractilidad ventricular detectados por ecografía hasta en un 17% de los casos.

Intestinales:

La prevalencia de la EA es significativamente más elevada en pacientes con colitis ulcerosa y, en especial, en pacientes con enfermedad de Crohn (aproximadamente el 2 y 6%, respectivamente) con respecto a la población general (0.1 a 0.2%). Entre un 30 a 60% de los pacientes con espondiloartritis, presentan complicaciones intestinales asociadas al uso crónico de antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

En la mayoría de los casos, las lesiones intestinales son subclínicas, con frecuencia referenciadas como simples episodios frecuentes de heces pastosas, que no se correlacionan con la actividad inflamatoria de la EA. (12) La prevalencia de inflamación intestinal fue mayor en asociación con artritis periférica, observándose desaparición de la inflamación intestinal con remisión de las manifestaciones articulares.

La prevalencia de lesiones macroscópicas intestinales varía de 24 a 38%, mientras que las microscópicas se encuentran en 24 a 72%. (6)

2.6 Complicaciones:

Manifestaciones pulmonares:

Se presentan trastornos de la función respiratoria, los cuales son problemas ventilatorios del tipo restrictivo, asociados a anquilosis de la caja torácica por afectación de las articulaciones costovertebrales y costotransversas. En raras ocasiones son causa de manifestaciones clínicas importantes, pues en la mayoría de casos la restricción torácica se halla suplida por una mayor actividad ventilatoria diafragmática que compensa y normaliza la capacidad de esfuerzo de estos pacientes.

Entre el 1 y 2% de los pacientes de larga evolución presentan lesiones apicales generalmente bilaterales de fibrosis pulmonar, constituidas por lesiones bulosas con formación de cavidades (12), por término medio dos décadas después de la aparición de la EA. (5) Las cavidades pueden ser invadidas por *Aspergillus*, con formación de micetoma. (5,12)

Del 60 al 80% de los casos presentan alteraciones del parénquima pulmonar y pleural, las cuales pueden pasar desapercibidas en la radiología convencional.

Manifestaciones renales:

Las alteraciones de la función renal no son frecuentes en el curso de la EA, presentándose en menos del 10% de los pacientes.

El uso crónico de AINE se ha relacionado con una nefropatía tubulointersticial por abuso de analgésicos. Suele presentarse de forma insidiosa con proteinuria discreta (menor de 2 g/día), leucocituria y/o microhematuria, con progresivo deterioro de la función tubular y de la capacidad de concentración, que puede llegar a la insuficiencia renal irreversible.

La amiloidosis renal constituye la causa más frecuente (60%) de las alteraciones de la función renal detectadas en el curso de la EA. Se caracteriza histológicamente por el depósito masivo de amiloide glomerular. Cursa con proteinuria en el 90% de los casos, con o sin microhematuria. La insuficiencia renal (creatinina mayor o igual a 2 mg/dl), y no la intensidad de la proteinuria, parece relacionarse con el pronóstico de la enfermedad.

La nefropatía por IgA constituye una causa infrecuente de glomerulopatía asociada a la EA, aunque su prevalencia no está bien establecida. Se manifiesta en forma de microhematuria y proteinuria, con o sin insuficiencia renal asociada. (12) Esta última puede presentarse en un 27% de los casos al inicio (5). Es frecuente la presencia de concentraciones séricas elevadas y depósitos cutáneos de IgA (93%) (5,12), aunque ninguno de estos signos se ha relacionado directamente con los depósitos renales de IgA.

Manifestaciones neurológicas:

Hasta un 10% de pacientes con EA pueden presentar diferentes signos y síntomas neurológicos en el curso de la enfermedad. Las lesiones radicales aisladas en columna lumbar y torácica no son infrecuentes en fases de actividad de la enfermedad (12).

La subluxación atlantoaxoidal es una complicación asociada a fases avanzadas de la enfermedad, sin embargo, su prevalencia es del 2%, y no suele asociarse a sintomatología neurológica. (5,12) Se da con mayor frecuencia en pacientes con afección periférica (5).

La aparición de fracturas transversales cervicales secundarias a pequeños traumatismos no es rara.

El síndrome de la cola de caballo es una complicación muy poco frecuente, cuya prevalencia es desconocida. Suele manifestarse por trastornos sensitivos en extremidades inferiores y región del periné. Las alteraciones motoras y esfinterianas, rectal y vesical, menos frecuentes al inicio, van apareciendo con la progresión de la enfermedad.

Es de curso insidioso pero progresivo a lo largo de los años, que condiciona en algunos pacientes trastornos esfinterianos y motores, incluso paraplejía en estadios avanzados. Su diagnóstico es por resonancia magnética que pone de manifiesto una enorme dilatación sacular de la aracnoides que se extiende en general desde L1 hasta el final del saco dural, y que llega a erosionar la lámina propia vertebral.

Amiloidosis secundaria:

Constituye una complicación poco frecuente. Su prevalencia exacta es controversial, reportándose entre 2 y 8% de los casos.

Se trata de una amiloidosis del tipo AA, siendo una complicación tardía. Se relaciona con la actividad inflamatoria y gravedad de la enfermedad, siendo relativamente frecuente la presencia de artritis periférica. Las alteraciones de la función renal y en mucha menor medida las alteraciones digestivas constituyen 90% de los síntomas asociados a la presencia de amiloidosis secundaria.

La proteinuria renal, a veces asociada a microhematuria, con o sin insuficiencia renal, constituye en más del 90% de los casos la manifestación clínica de la enfermedad.

La colostasis y, en ocasiones, la presencia de un síndrome diarreico que puede presentarse como síndrome malabsortivo grave, son las alteraciones digestivas más frecuentes en estos pacientes. Manifestaciones más raras son la pseudooclusión por grandes masas de amiloide en submucosa intestinal y perforaciones por depósitos vasculares de amiloide responsables de isquemia intestinal.

Osteoporosis secundaria:

Se ha demostrado una pérdida significativa de masa ósea en cuello femoral y especialmente en columna vertebral en fases precoces de la enfermedad y en pacientes con EA poco evolucionada.

La presencia de fracturas vertebrales, aunque no periféricas, parece aumentada en pacientes con EA de un 10 a 20%, en especial en los varones (RR 10.3). La localización de las fracturas vertebrales sería sobre todo dorsal baja y lumbar, siendo excepcional su localización cervical. La presencia de fracturas vertebrales comportaría un mayor dolor, deformidad vertebral y discapacidad física, y se relacionaría claramente con la edad y, especialmente, con el tiempo de evolución y la severidad de la enfermedad.

Otras manifestaciones clínicas:

Cabe destacar la prostatitis crónica, el varicocele, el síndrome de Sjögren, el vitiligo, la policondritis recidivante, la enfermedad de Behçet, la enfermedad de Whipple, la fibrosis retroperitoneal y la esclerosis múltiple. (12)

2.8 Tratamiento convencional:

Para cualquier enfermedad progresiva, el objetivo del tratamiento es aliviar los síntomas clínicos y prevenir o enlentecer la progresión. En el caso de la EA, los objetivos del tratamiento deben ser aliviar el dolor y la rigidez asociada con la inflamación e, idealmente, bloquear el proceso inflamatorio en sí, de ahí que se evita o retarda el daño estructural permanente que causa deformidades severas y anquilosis (13).

La terapia convencional se centra en la combinación de ejercicio con antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Los pacientes con enfermedad más agresiva han sido tratados con fármacos modificadores de la enfermedad (FARME) teniendo como base su eficacia en artritis reumatoide (1).

Terapia física, ejercicio y educación:

Las metas del tratamiento físico en EA es mejorar la movilidad y fuerza, así como prevenir o reducir las anormalidades de la curvatura espinal. El tratamiento físico incluye la terapia física y ejercicio regular, lo cual contribuye al manejo de la EA pero no reemplaza la farmacoterapia. Sin embargo, el tratamiento físico y médico es complementario. El ejercicio físico es imposible hasta que el dolor y la inflamación han sido médicamente controlados.

El paciente con EA debe recibir educación acerca de la naturaleza de la enfermedad y las opciones terapéuticas (13).

Tratamiento con AINE:

Los AINE son tomados por 70 a 80% de los pacientes con EA, con eficacia variable. Una pobre respuesta o ninguna respuesta a los AINE han sido identificadas como un signo de pobre pronóstico en EA. La indometacina, naproxen y diclofenaco son los AINE más usados. Un agente efectivo, aunque histórico, la fenilbutazona puede ser útil en casos de EA severa. Los nuevos COX2 selectivos como el meloxicam y celecoxib no son menos efectivos en tratar el dolor lumbar en EA que los AINE convencionales.

Los AINE mejoran los síntomas de inflamación espinal y no existe evidencia de que a largo plazo afecte la progresión radiológica o la función.

La mejoría del dolor está asociada con una mejoría en la capacidad de ejercitarse diariamente, lo cual, con el tiempo, apoya el mantenimiento de la función y ayuda a prevenir la anquilosis en una posición invalidante (9).

Siguen siendo la primera línea de tratamiento para pacientes con EA. Los resultados del estudio de Walters et al, sugieren que la estrategia terapéutica del uso continuo de una dosis establecida de AINE era más eficaz en retardar la progresión radiográfica en pacientes con EA, que el tratamiento con AINE según lo necesario (14).

Sin embargo, los AINE sólo mejoran los síntomas y no hay evidencia de que mejore la función y progresión radiológica (15).

Tratamiento con FARME:

El mejor FARME investigado en EA es la sulfasalazina, con eficacia en la artritis periférica, pero sin efectos claros en los síntomas axiales (9, 13,14). Un estudio placebo control con 85 pacientes mostró que la sulfasalazina puede tener un efecto en los síntomas axiales con una duración de la enfermedad menor de 6 años, 60% de los pacientes tenían artritis periférica (Nissila y cols) (15). Existe también evidencia de que la sulfasalazina previene ataques de uveítis (9,15).

El metotrexate ha demostrado poco beneficio en la enfermedad articular periférica, con poca mejoría en el involucro axial. Pudiera ser que la falta de eficacia se deba al estudio en pacientes con enfermedad de larga duración (media de 17 años), y la baja dosis de metotrexate utilizada en algunos estudios (10 mg/sem) (15).

La administración oral de esteroides a dosis convencionales es de poco valor en EA, y el uso a largo plazo se asocia a efectos adversos serios. La terapia esteroidea intravenosa ha mostrado mejoría de la actividad de la enfermedad en EA. En un estudio conducido en 1983, 8 pacientes refractarios a AINE recibieron 1 g de metilprednisolona

IV por 3 días. Todos los parámetros mejoraron en una semana, con reducción del dolor y de la rigidez matinal, alcanzando significado estadístico a las 4 semanas.

La administración local de una articulación inflamada con corticoesteroides puede dar un alivio rápido y duradero. Debido a que la articulación sacroilíaca no es de fácil acceso, este método no ha sido muy utilizado en EA. La infiltración guiada por artrografía, TC o RM es segura y efectiva en la reducción del dolor lumbar inflamatorio (1).

Sin embargo, existen probablemente subgrupos de pacientes que responden mejor que otros a los esteroides: aquéllos con artritis periférica, con uveítis anterior, con enfermedad inflamatoria intestinal concomitante, PCR elevada, mujeres y HLA B27 negativos (9).

La mesalazina permanece en el intestino y es el componente activo en la enfermedad inflamatoria intestinal. Debido a que las alteraciones intestinales son de gran importancia en el desarrollo de las espondiloartropatías, se ha sugerido que la mesalazina puede ser más efectiva que la sulfasalazina en el tratamiento, con posibles menores efectos secundarios. Sin embargo, no hay evidencia para apoyar la eficacia de la mesalazina en la EA.

Las sales de oro, la azatioprina y los antimaláricos no han mostrado eficacia de acuerdo a las guías de práctica clínica. El uso de azatioprina también es limitado (13). Haibel et al, en un estudio abierto de 6 meses, reportó que la leflunomida no es efectiva para síntomas axiales, pero puede ser una opción para el tratamiento de la inflamación en articulaciones periféricas (1).

Tratamiento con bifosfonatos:

Hasta el momento, no existe un estudio placebo control para evaluar la eficacia y seguridad del pamidronato en EA. Varios estudios abiertos han demostrado mejoras

modestas en la actividad de la enfermedad y en las alteraciones funcionales, pero sin beneficio significativo en la enfermedad periférica. El pamidronato a dosis de 60 mg IV na vez al mes se comparó con 10 mg IV mensual. A los 6 meses, el BASDAI disminuyó 2.2 puntos (34.5%) en el grupo con 60 mg, y 0.93 (15%) en el grupo de 10 mg p menor 0.002. Con reducciones significativas en BASFI y BASMI, sin mejoría significativa en articulaciones periféricas (14).

Tratamiento con talidomida:

La talidomida (alfa-N-phthalimidoglutarimida) es un derivado sintético del ácido glutámico, puesto al mercado como sedante en 1956. Siendo retirado del mismo, por causar malformaciones congénitas, y aprobado en 1998 por la FDA para el tratamiento del eritema nodoso leproso. Es utilizada para el tratamiento de neoplasias, con la base de su potencial para bloquear el TNF.

Actualmente se ha utilizado en EA; en un estudio abierto con 12 pacientes en Francia, 5 de los 12 suspendieron el tratamiento antes de los 6 meses por los efectos secundarios. La eficacia más consistente fue en la VSG y/o PCR. En un estudio Chino con 30 hombres con EA severa, activa y refractara, el 80% de los 26 pacientes que completaron el estudio tuvieron una respuesta clínica positiva. Se reportaron disminución de TNFa e IL1 en células mononucleares periféricas (9).

Tratamiento quirúrgico:

La cirugía es necesaria en algunos casos de espondilitis anquilosante. Las vértebras fusionadas se convierten en una limitante del movimiento y elasticidad. La reducción de la flexibilidad de la columna conduce a una variedad de trastornos, como fracturas, subluxaciones atlantoaxial y atlantooccipital, deformidad espinal, estenosis espinal y enfermedad de cadera. Cuando ocurren estas complicaciones, se requiere intervención quirúrgica.

En el caso de fracturas espinales con compromiso neurológico está indicado el tratamiento quirúrgico.

La enfermedad de cadera es común en pacientes con EA particularmente en aquéllos con enfermedad de inicio temprano (13).

3. Factor de Necrosis Tumoral Alfa (TNF α)

3.1 Producción, estructura y receptores:

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) es una citocina potente, pleiotrópica, cuya expresión es requerida para muchos procesos biológicos normales como la regulación del sistema inmune y protección en contra de infecciones microbianas (16). Originalmente descrito por su capacidad de inducir necrosis hemorrágica de tumores transplantables *in vivo* y lisis de células tumorales *in vitro* (8). Esta capacidad fue inicialmente descrita hace aproximadamente 100 años, cuando se demostró que las toxinas de Coley destruían células de sarcoma.

El TNF α pertenece a una familia de proteínas que incluye la linfotoxina alfa (antes conocida como TNF β) y linfotoxina beta (LT β) (17).

Es producido principalmente por monocitos-macrófagos, células endoteliales activadas, fibroblastos, condrocitos (8), pero también por células T y B (16).

En los macrófagos, su síntesis puede inducirse por varios patógenos como virus, bacterias y parásitos, así como por citocinas (IL-1, IL-2, IFN γ , GM-CSF, M-CSF, y el propio TNF) y el lipopolisacárido de las paredes celulares de bacterias gramnegativas. Los inhibidores de la producción de TNF por macrófagos que se han descrito son citocinas como TGF β , IL-4, IL-10, así como productos virales (18).

Es sintetizado como una glucoproteína de membrana tipo II no glicosilada, con un extremo amino terminal intracelular y un extremo carboxiterminal extracelular de gran tamaño (19).

Tiene un peso molecular de 17 kD y está formado por tres subunidades idénticas. Después de ser sintetizado, se inserta en la membrana y posteriormente se libera a través del efecto de una serin metaloproteínasa que rompe su dominio de inserción a la

membrana (17), dando lugar a la forma secretada, que circula como homotrímero estable de 51 kD (17, 19).

El gen del TNF α ha sido clonado, secuenciado y mapeado en la región del CPH clase III, en el brazo corto del cromosoma 6. Se encuentra con las linfotoxinas α y β dentro del “locus del TNF”, una región de 7 kb localizada 250 kb centromérico al locus del HLA B, 400 kb telomérico al locus del C2/B2 y 1000 kb de los genes CPH clase II DR (18).

Existen dos receptores distintos para el TNF, cuyos tamaños moleculares son de 55 kD (receptor de TNF tipo I, TNFR1 o receptor p55) y de 75 kD (receptor de TNF tipo II, TNFR2 o receptor p75) (19). Están presentes en todos los tipos celulares, excepto eritrocitos, pero el TNFR2 es frecuentemente más abundante en las células endoteliales y células de la línea hematopoyética (18).

La afinidad del TNF por sus receptores es inusualmente baja para una citocina, con una K_d de aproximadamente 1×10^{-9} M para la unión al TNFR1 y de 5×10^{-10} M para la unión al receptor TNFR2 (19). El TNF soluble de 17 kD se une con gran afinidad al TNFR1, mientras que el TNF unido a membrana de 26 kD interacciona con alta afinidad al TNFR2 (18).

El TNFR1 es el responsable de la mayoría de las actividades biológicas del TNF (18,19), incluyendo apoptosis, citotoxicidad, proliferación fibroblástica, síntesis de prostaglandina E2 y la resistencia a Chlamydiae. El TNFR2 está involucrado en la proliferación de timocitos, en la respuesta proliferativa de las células mononucleares, inducción de secreción de GM-CSF, inhibición de hematopoyesis temprana, y en la regulación de células T activadas al inducir apoptosis.

3.2 Señalización por la familia de receptores del TNF:

La familia de receptores del TNF son proteínas de membrana tipo I con dominios extracelulares ricos en cisteína, que estimulan la transcripción génica o inducen la apoptosis, y entre ellos se incluyen los receptores del TNF, el receptor de la linfotoxina-B, Fas y CD40. Los ligandos para estos receptores tienen una estructura típica, con un plegamiento en pirámides triangulares homotriméricas. Estos ligandos son proteínas secretadas y proteínas de membrana que son expresadas habitualmente por células del sistema inmunitario, y entre ellas se encuentran el TNF, el ligando de Fas y el ligando de CD40.

El TNFR1 y la molécula Fas comparten un motivo de secuencia que recibe el nombre de motivo de muerte debido a que la mutación o delección de esta región impide que las moléculas del TNFR1 o Fas liberen señales inductoras de la apoptosis. El dominio de muerte es un dominio de interacción proteína-proteína para el ensamblaje de proteínas que contienen el dominio de muerte y que interaccionan, denominado TRADD (dominio de muerte asociado al receptor del TNF, TNF receptor-associated death domain) o FADD (dominio de muerte asociado a Fas, Fas associated death domain), con las regiones intracelulares de las moléculas de TNFR1 o Fas agrupadas, respectivamente. La unión de estas proteínas adaptadoras da lugar al ensamblaje de un complejo que activa la caspasa 8, la cual activa a las caspasas efectoras que inducen la apoptosis.

El TNFR2 tiene un motivo citoplásmico diferente que se une a una familia de moléculas adaptadoras llamada factores asociados al receptor del TNF (TRAF). Las moléculas adaptadoras también pueden unirse a una serina-treonina quinasa, denominada RIP (proteína de interacción con el receptor, receptor interacting protein). El TRAF activa la enzima quinasa N-terminal de Jun (JNK), que activa el factor de transcripción AP-1 (proteína de activación 1), mientras que la RIP activa el factor de transcripción NF- κ B (factor nuclear κ B). Dando así lugar a la estimulación de la transcripción génica (19).

3.3 Acciones biológicas:

El TNF juega un papel esencial en la respuesta inflamatoria. Uno de los mecanismos mediante el cual promueve la inflamación es a través de la inducción de la síntesis de otras citocinas proinflamatorias, como IL-1, IL-6, IL-8 y factor estimulante de colonias granulocito macrófago. Incrementa la expresión de moléculas de adhesión, las cuales interaccionan con los receptores de superficie leucocitaria, favoreciendo la extravasación de leucocitos a los tejidos inflamados.

También juega un papel crítico en la degradación del hueso y cartílago. Actúa directa e indirectamente promoviendo la diferenciación de los osteoclastos. Incrementa la expresión del receptor activador del ligando NFkB, un potente regulador de la osteoclastogénesis. Así mismo, estimula la producción de metaloproteinasas de la matriz, así como otras sustancias degradadoras de tejido, como el óxido nítrico, mientras que disminuye la síntesis de colágenas específicas del cartílago y proteoglicanos (16).

El TNF actúa sobre el hipotálamo induciendo fiebre, denominándose pirógeno endógeno. La producción de fiebre como respuesta al TNF está mediada por el aumento de la síntesis de prostaglandinas por las células del hipotálamo estimuladas por las citocinas.

Actúa sobre los hepatocitos aumentando la síntesis de ciertas proteínas séricas, como la proteína A amiloide sérica y el fibrinógeno, constituyendo la respuesta de fase aguda a estímulos inflamatorios. Produce alteraciones metabólicas graves, como la reducción de la concentración de glucosa plasmática a niveles incompatibles con la vida.

La producción prolongada de TNF da lugar a las alteraciones metabólicas de la caquexia, debida en parte a la supresión del apetito que induce el TNF. También inhibe la síntesis de la lipoprotein lipasa, enzima necesaria para liberar los ácidos grasos de las lipoproteínas circulantes de manera que puedan ser utilizados por los tejidos.

Cuando se producen grandes cantidades de TNF, con concentraciones séricas de hasta 10^{-7} M o más, se inhiben la contractilidad miocárdica y el tono del músculo liso vascular.

El TNF produce trombosis intravascular, principalmente debido a una pérdida de las propiedades anticoagulantes normales del endotelio. Estimula en las células endoteliales la expresión del factor tisular, un activador potente de la coagulación, e inhibe la expresión de la trombomodulina, un inhibidor de la coagulación. Estas alteraciones endoteliales se exacerban por la activación de los neutrófilos, la cual da lugar a taponamiento vascular por estas células (19).

Estudios in vitro demuestran que el TNF incrementa la capacidad de macrófagos para la fagocitosis y la destrucción de micobacterias (20), estimulan la producción de quimiocinas y moléculas de adhesión, cruciales en el reclutamiento de células inflamatorias, conduciendo a su acumulación dentro de los granulomas (16). La producción del TNF α es requisito para la formación de granulomas, los cuales secuestran micobacterias y previenen su diseminación. El TNF induce apoptosis de los macrófagos ineficaces.

Experimentos en animales han mostrado que el TNFR1 es importante en la formación de granulomas durante la infección por M tuberculosis y en la susceptibilidad para patógenos intracelulares.

En contraste con los efectos protectores, la producción excesiva de TNF α y un incremento en la sensibilidad tisular de la citocina se ha implicado en la inmunopatología de la tuberculosis, como las reacciones necrotizantes caseosas (20).

4. Papel del TNF en la EA:

Las articulaciones sacroilíacas y las entesis son los sitios más afectados en las espondiloartropatías. El HLA B27, la psoriasis y colitis, son factores de riesgo acumulados para el desarrollo de EA. Sin embargo, la patogenia no es clara. Existe evidencia para el papel de linfocitos T CD4 y CD8 en articulaciones sacroilíacas y en entesis, pero no para bacterias en sacroilíacas. Existen 3 argumentos a favor del papel del TNF α en espondiloartropatías (21):

- 1) El RNA m del TNF α ha sido detectado en sacroilíacas inflamadas de pacientes con espondiloartropatías.
- 2) Las espondiloartropatías están asociadas a la enfermedad inflamatoria intestinal. El TNF α se expresa en el intestino inflamado de pacientes con EII, y la terapia anti-TNF α es efectiva y aprobada en la enfermedad de Crohn (6, 21, 22).
- 3) La terapia anti-TNF α es efectiva en otras artropatías, como artritis psoriásica y AR (21).

Gratacos y cols, utilizaron ELISA para medir TNF α sérico y otras citocinas proinflamatorias, y encontraron niveles más altos en pacientes con espondilitis en comparación de aquéllos con dolor lumbar no inflamatorio. TNF α no correlacionó con los parámetros clínicos o de laboratorio de actividad.

Braun et al, realizaron biopsia de articulación sacroilíaca guiada por tomografía, en estadio radiográfico 2 a 3, encontrándose altos niveles de RNAm del TNF α en los infiltrados mononucleares (6).

También se han encontrado niveles elevados de TNF α en el suero y humor acuoso en pacientes con uveítis aguda, correlacionándose los niveles séricos con uveítis recurrente (23).

5 Infliximab:

El infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico IgG1, con una región constante humana y una región variable murina. Se une con alta afinidad a las formas soluble y transmembrana del TNF α , pero no al TNF β (16, 23-25). Tiene un peso molecular de 149 kd (23).

En 1999 la FDA aprobó su aplicación para el tratamiento de la artritis reumatoide, de la misma forma las autoridades de salud europeas y americanas lo aprobaron como tratamiento útil en la enfermedad de Crohn con resistencia de moderada a severa y en la enfermedad de Crohn fistulizante (24). En mayo del 2003, el infliximab se aprobó para el tratamiento de EA en Europa y México.

5.1 Farmacocinética:

En pacientes con enfermedad de Crohn la administración de una dosis de infliximab 5 mg/kg se asoció a una concentración sérica media máxima de 102 mcg/ml, alcanzada en un tiempo medio máximo de 0.084 días. La infusión a las semanas 0, 2 y 6 y cada 8 semanas, por 46 semanas, condujo a la acumulación del fármaco en suero, con una concentración media máxima de 120 mcg/ml alcanzada en un tiempo máximo medio de 14 días.

En pacientes con dosis de mantenimiento de 5 mg /kg cada 8 semanas, concentraciones séricas estables se alcanzaron después de la semana 22. Su distribución se confina al compartimiento vascular con un volumen de distribución de 70 ml/kg y una vida media de distribución de 3 días.

Las vías por las que el infliximab se elimina no han sido caracterizadas, no se ha detectado infliximab sin cambios en orina (25). El infliximab tiene una vida media de 8 a 9.5 días (16), llegando a ser hasta de 12.5 días en pacientes con enfermedad de Crohn que recibieron infliximab 5 mg/kg. La depuración media fue de 5.3 ml/kg/día (25).

5.2 Mecanismo de acción:

El infliximab actúa capturando el TNF α soluble, y secundariamente previniendo su unión al receptor del TNF (23), y de ahí, previniendo la señalización y respuesta inflamatoria mediadas por TNF (8). Cada molécula de infliximab es capaz de unirse a dos moléculas de TNF α (23).

También el infliximab promueve la lisis celular al unirse al TNF α de membrana in vitro (16,23,24), vía citotoxicidad dependiente de anticuerpos y citotoxicidad mediada por complemento (16).

- Regula cascada inflamatoria
- Disminuye expresión de TNF α e IL-1 sinovial (a las 2 semanas)
- Disminuye niveles de PCR, IL-6 e IL-18, así como inhibidores naturales (TNFR1, TNFR2 soluble e IL-1Ra)
- Disminución de expresión de ON sintetasa tipo 2 por monocitos periféricos
- Inhibe expresión de moléculas de adhesión (V-CAM, selectina E, ICAM-1)
- Incremento linfocitario periférico
- Disminución de reclutamiento leucocitario
- Reducción de IL-8 y MCP-1
- Disminución de VEGF, MMP-1, MMP-3
- Normaliza niveles de osteoprotegerina (26)

5.3 Dosificación y preparación:

La dosis utilizada en EA es de 5 mg/kg a las semanas 0, 2 y 6 (en 2 horas) seguidas de infusiones de mantenimiento cada 6 semanas (US) o cada 6 a 8 semanas (Europa) (25).

La fórmula está constituida por un polvo estéril, blanco, liofilizado que contiene 100 mg de infliximab por vial, sin preservativos, disuelta en 10 ml de agua estéril para uso intravenoso (26). El infliximab se prepara en 250 ml de solución salina al 0.9%, administrándose en forma intravenosa por 2 horas (27,28).

5.4 Efectos adversos:

a) Infecciones:

La infección concurrente más frecuentemente informada con el uso de agentes biológicos es la tuberculosis (Tb) (29). La incidencia estimada de Tb asociada con infliximab fue de 1.9% por 100 000 pacientes en el 2000 y de 1.1% por 100 000 pacientes en el 2001 (22).

Keane y cols informaron sobre 70 casos de Tb asociada al uso de infliximab, identificados entre 147000 pacientes a nivel mundial, que habían recibido tratamiento para artritis reumatoide, enfermedad de Crohn y otras enfermedades. Más de la mitad de los casos fueron extrapulmonares y el 25% del total tenían enfermedad diseminada.

El 78% de los casos de tuberculosis activa se presentaron dentro de las primeras 3 infusiones y el 98% en las primeras 6 infusiones (cerca de 7 meses) (20).

Después de la publicación de las guías para la prevención de Tb en pacientes antes de tratamiento con biológicos, sólo un caso de Tb fue registrado a principios del 2002 (22).

Tanto la activación de tuberculosis latente y también nuevas infecciones en el caso de microbios virulentos pueden ocurrir. La reactivación también se ha descrito en pacientes vacunados (9). Se ha observado que la tuberculosis por anti-TNF se presenta en el 91% de los países con baja incidencia para tb (29).

Otro tipo de infecciones han sido reportadas, incluyendo raros, pero fatales casos de neumonía severa, meningitis, sepsis, histoplasmosis, aspergilosis, así como infecciones por listeria, pneumocystis carinii, coccidioides y candida (9,29)

Se han reportado también infecciones de herida quirúrgica, artritis séptica posterior a artroscopia de rodilla, abscesos retrofaríngeos, abscesos dentales y anales,

erisipela, y pielonefritis (30), así como infecciones de vías aéreas altas (rinitis, faringitis, sinusitis, otitis media) (31,32).

b) Reacciones por infusión:

Se han descrito reacciones secundarias a la infusión (17%): durante la infusión o 1 a 2 horas posteriores (fiebre, escalofríos, prurito, urticaria, cefalea, mareo, náusea y reacciones cardiopulmonares) o tardías (2 a 4 semanas) (29,30).

En caso de antecedente de reacción leve o moderada, se sugiere: acetaminofen 650 mg ó antihistamínico oral 30 a 60 minutos previos a la infusión (29)

c) Neoplasias:

La base de datos de la FDA mostró 10 casos de linfoma en pacientes tratados con infliximab. 17 pacientes (1.2%) de los pacientes que han recibido al menos una dosis de infliximab han reportado neoplasia (incluyendo linfoma) mientras que un grupo control reportó sólo un caso (0.5%). Se han reportado 2 casos de pancitopenia con infliximab (9).

Así mismo, se han reportado otras neoplasias como de mama, cervicouterino, colorrectal, próstata, vías biliares y melanoma (29).

d) Enfermedades neurológicas:

La base de datos de la FDA ha reportado 16 casos de enfermedad desmielinizante, uno de ellos por infliximab. Recientemente, dos pacientes con esclerosis múltiple fueron reportados como que desarrollaron lesiones de esclerosis múltiple mientras recibieron tratamiento con infliximab. Más aún, dos casos de neuritis óptica y uno de Síndrome de Guillain-Barré en un paciente con AR han sido reportados (9,29).

Se ha observado la presencia de estos trastornos en un período de 5 meses posterior al inicio del tratamiento (29).

e) *Insuficiencia cardíaca:*

De los reportes de la FDA, se ha observado la presencia de insuficiencia cardíaca, así como exacerbación de la ya preexistente durante la terapia con anti-TNF (22).

Se ha establecido como causa la retención del TNF y prolongación de la exposición del tejido miocárdico a la citocina, así como apoptosis de células que expresan el receptor TNFRI (células de estrés).

Se ha presentado en un promedio de 2.5 a 4 meses tras el inicio de la terapia, y presentando un riesgo relativo de muerte de 2.84 (29).

f) *Autoinmunidad:*

La terapia anti-TNF se ha asociado a la formación de autoanticuerpos. La presencia de anticuerpos antinucleares del 29 al 53%, anti-DNAbs 14%, anticardiolipinas, en un tiempo promedio de 6 semanas tras el inicio del tratamiento (9, 29).

El síndrome lupus-like se ha reportado en el 0.6% de los pacientes, 4 meses posterior al tratamiento, secundario a apoptosis de las células que expresan TNF α transmembrana, ocasionando liberación de antígenos nucleosómicos inmunógenos (29).

Se ha reportado la incidencia de anticuerpos contra infliximab en el 8.5% de los pacientes, lo cual puede explicar en algunos casos la pérdida de sobrevida del mismo. Estos anticuerpos parecen asociarse con concentraciones séricas bajas de infliximab, y pueden relacionarse con una menor duración de respuesta después de dosis repetidas de infliximab. La administración concomitante de metotrexato parece reducir la formación de estos anticuerpos.

También se ha reportado tolerancia inmunológica con dosis de infliximab de 10 mg/kg (31).

Se han presentado casos de erupciones cutáneas, neumonitis, hepatitis autoinmune, tiroiditis (29), y vasculitis (9, 22, 29).

En un estudio, se observó que los pacientes en tratamiento con infliximab que recibieron inmunización contra el neumococo, respondieron menos a la vacunación y mostraron menos títulos para casi todos los serotipos probados (22).

6. *Infliximab y Espondilitis Anquilosante:*

Se han realizado varios estudios para evaluar la eficacia y seguridad del infliximab tanto en EA como en otras espondiloartropatías, siendo los más importantes los que se mencionan en la siguiente tabla.

TABLA 1 Estudios realizados con infliximab en Espondilitis Anquilosante

| Estudio | Sitio | Diseño | Duración tx | Pacientes (n) | Dosis IV |
|--------------------|----------|------------------------|---|-------------------------------|---------------------|
| Van den Bosch | Bélgica | Abierto | 12 sem + 52 sem seguimiento | 10 EA, 9 APso, 2 EsIn | 5 mg/kg |
| Stone, y cols | Canada | Abierto | 14 semanas | 11 EA | 5 mg/kg |
| Collantes y cols | España | Abierto | 30 semanas | 18 EA, 3 EII, 3 ES In, 2 APso | 5 mg/kg |
| Maksymowych y cols | Canada | Abierto | 14 semanas | 21 EA | 3 mg/kg |
| Brand, y cols | Alemania | Abierto | 12 semanas | 6 Es In | 3 ó 5 mg/kg |
| Brand y cols | Alemania | Abierto | 12 semanas + 1 a seguimiento | 11 EA | 5 mg/kg |
| Braun y cols | Alemania | Aleatorizado y abierto | 12 sem (aleatorizado) 48 sem abierto | 70 EA | 5 mg/kg |
| Van den Bosch | Bélgica | Aleatorizado y abierto | 12 sem (aleatorizado) 50 sem abierto | 10 EA, 9 APso, 1 Es Ind | 5 mg/kg 10 mg/kg |

En un estudio abierto, piloto, de Brand y cols, realizado en Berlin, el infliximab mejoró la actividad de la enfermedad en pacientes con EA severa con una duración de la enfermedad promedio de 5 años, medido por el BASDAI. 11 pacientes recibieron 3 infusiones de infliximab de 5 mg/kg a las semanas 0, 2 y 6. Una eficacia significativa se notó en el primer día de tratamiento, con mejoría del dolor espinal, fatiga, rigidez matinal y artritis periférica.

Después de 4 semanas, mejoró la calidad de vida. 3 pacientes desarrollaron reacciones alérgicas. A las 6 semanas los síntomas se presentaron nuevamente, y a las 12 semanas recayeron completamente.

Braun J et al, en un estudio aleatorizado, placebo control, multicéntrico, en Alemania, con 70 pacientes se observó eficacia a corto plazo en 3 meses, con más del 50% de mejoría del BASDAI en más del 50% de los pacientes (21,33).

En otro estudio realizado por Braun J, y cols, el 53% del grupo de infliximab alcanzó BASDAI 50 a la semana 12 vs 9% controles. La mejoría fue de 14 pacientes (41%) a la semana 2 (34).

En el estudio de Van den Bosch et al, se hizo un estudio monocéntrico, abierto, con 21 pacientes que recibieron infliximab a 5 mg/kg, en las semanas 0, 2 y 6. 11 pacientes con EA (3 con enfermedad axial, 7 con artritis periférica asociada, 1 con artritis psoriásica concomitante).

A partir del día 3, se observó una reducción significativa en el número de articulaciones inflamadas y dolorosas. De los 21 pacientes, 19 completaron un año de seguimiento, con terapia de 5 mg/kg cada 14 semanas. Con mejoría significativa en todas las manifestaciones de la enfermedad, manteniéndose en el período de un año (21).

Resultados de un estudio multicéntrico, aleatorizado, placebo control, internacional con infliximab, en la fase inicial placebo control, los pacientes fueron

tratados con 5 mg/kg de infliximab cada 6 semanas o con placebo por 6 meses. Todos los pacientes fueron incluidos en una extensión abierta por otros 18 meses.

Después de las primeras 24 semanas, 123 de 201 pacientes (61.2%) en el grupo de infliximab tuvieron ASAS 20 comparados con 19.2% del placebo, mientras que 2.4% del grupo infliximab alcanzó los criterios de ASAS para remisión parcial comparado con 1.3% del placebo. Se reportaron eventos adversos serios en 3.5% de los pacientes, pero no se suspendió el tratamiento, y no se reportó tuberculosis.

Marzo-Ortega, et al (en prensa) indicaron que la combinación de metotrexate con infliximab está asociada con mejoría significativa de los signos y síntomas de la enfermedad. Sin embargo, las recaídas después de suspender el tratamiento con infliximab se reportan 2 meses después de la última infusión, indicando que el metotrexate es incapaz de extender el intervalo de dosificación del infliximab.

Van der Heijde D, et al, realizaron una extensión de su estudio en donde se incluyeron los mismos pacientes por 3 años, con terapia continua a la misma dosis cada 6 semanas. En la primera evaluación después de 54 semanas, 78% de los pacientes aún estaban tratados con infliximab, 70% después de 102 semanas, y 62% después de 154 semanas. Casi 50% de los pacientes a la semana 54 alcanzaron 50% de mejoría del BASDAI.

La dosis de AINE pudo reducirse en aproximadamente 70% de los pacientes. Después de los 3 años de tratamiento, se suspendió el infliximab. El tiempo promedio de recaída fue de 3 meses, en casi 2 tercios de los pacientes en los primeros 6 meses.

Maksymowych W, et al, reportaron que una dosis de 3 mg/kg cada 8 semanas era suficiente para causar mejoría significativa. En un estudio pequeño en pacientes con espondiloartropatía indiferenciada, la dosis de 5 mg/kg fue superior a la de 3 mg/kg, pero los pacientes que recibieron menor dosis también mejoraron (22).

Nikas y cols, en su estudio incluyeron 35 pacientes: 34 hombres, con edad promedio 42.5, duración de la enfermedad 14.5 años. Todos con enfermedad axial, 2 con enfermedad periférica y 11 con historia de uveítis. Todos con enfermedad activa por BASDAI (57.2) y PCR (25.6 mg/l). La duración de rigidez matinal fue de 60.9 (27.7) minutos en relación al BASDAI y de 65 (28) minutos en relación al VAS.

Al año, 20 pacientes (57%) obtuvieron BASDAI 50%; 25 (71%) ASAS 20%; 23 (66%) ASAS 40%; 18 (51%) ASAS 5/6. A los 2 años, 11 (31%) BASDAI 50%; 14 (40%) ASAS 20%; 11 (31%) ASAS 40%; 9 (26%) ASAS 5/6. El tratamiento con infliximab resultó en una mejoría rápida y significativa del BASDAI y BASFI (6 meses) con una respuesta sostenida por 24 meses. Así mismo, disminución rápida de PCR (31).

Rejón y cols, observaron que a la semana 6 de tratamiento con infliximab, hubo mejoría significativa en rigidez matinal, evaluación global del paciente, dolor, entesitis, occipucio pared, BASDAI y BASFI comparados con los basales, manteniéndose con el tiempo.

Así mismo, se observaron reducciones significativas en la evaluación global del paciente y del médico a las semanas 30 y 34. La VSG y PCR disminuyeron desde la semana 6 a comparación de las basales. No se observaron eventos adversos, no reacciones de infusión y ninguno requirió profilaxis con antihistamínicos o corticoesteroides antes de la infusión (35).

En relación al papel de las citocinas en pacientes con EA tratados con infliximab, se han realizado una serie de estudios.

Gratacos et al, fueron uno de los primeros grupos que evaluaron los niveles de citocinas séricas en la espondilitis anquilosante. Estudiaron 69 pacientes con EA y 39 controles, encontrando que los niveles de TNFa estaban elevados en pacientes con EA comparados con pacientes con dolor lumbar no inflamatorio (14 vs. 7.5 pg/ml) $p = 0.016$. También se encontraron elevados los niveles de IL6 (19.8 vs. 2.3 pg/ml). No se encontraron diferencias significativas en el IFNg, y la IL1B no se detectó en ningún grupo.

Sonel et al, estudiaron 42 pacientes con espondiloartropatía. Los niveles de citocinas se compararon con controles, pacientes con espondiloartropatía activa y pacientes con enfermedad inactiva. Ambos grupos de espondiloartropatías tenían mayores niveles de TNF a comparación de controles (activa 13.24, inactiva 11.42, controles 8.27).

Toussirot et al, no reportaron diferencias significativas en los niveles de IL1B. Claudepierre et al analizaron sueros de pacientes con espondiloartropatías para IL1B, IL6, TNFa, IL10 y TGFb mediante ELISA o radioinmunoensayo. Los niveles de IL6 correlacionaron con VSG; también hubo un incremento de 5 veces de IL6 en pacientes con artritis periférica comparado con aquéllos sin artritis.

El TGFb, una citocina asociada a la inducción de fibrosis tisular, se encontró dos veces más alta en paciente con dolor lumbar que en aquéllos sin él. 7 pacientes con espondiloartropatías con niveles séricos de IL10 mayor a 7.8 pg/ml tuvieron períodos más prolongados de rigidez matinal (promedio 1.5 horas en el grupo de IL10 alta vs. 0.7 horas p menor 0.01) y mayor dolor en la escala visual análoga que pacientes con niveles menores (6.1 cm vs. 3.5 cm p menor 0.01).

Ritchlin et al evaluaron los niveles de citocinas en tejido sinovial mediante biopsias de pacientes con APso (8), AR (7) y OA (9). Las muestras con APso produjeron más IL1B, IL2, IL10 e IFNg que los otros grupos (36).

Brand et al, realizaron uno de los pocos estudios de modificación de citocinas séricas en EA activa posterior al bloqueo del TNF. En 11 pacientes con EA de poco tiempo de evolución (menor a 5 años) pero con enfermedad activa se midieron niveles séricos de IL6 al inicio y después de 3 dosis de infliximab en 6 semanas. Al inicio el nivel promedio fue de 12.4 ng/l y después del estudio, 10 pacientes presentaron niveles menores a 5 ng/l (normal) (21,36).

La medición de citocinas es difícil debido a su vida media corta y los niveles varían en todo el organismo.

Rudwaleit et al, evaluaron la expresión de citocinas en las células mononucleares periféricas, en pacientes con EA. Se estudiaron 25 pacientes HLAB27 positivos con EA, 18 controles sanos con HLA B27 positivo y 22 sanos con HLA B27 negativo. Se reportaron reducciones significativas en los porcentajes de CD4 y CD8 expresando TNF α intracelular, ambos en pacientes con EA y controles HLA B27 positivos, comparado con los HLA B27 negativos.

También hubo reducciones en la expresión de IFN γ en células CD4 y CD8 de pacientes con EA y controles HLA B27 positivos. Lo cual sugiere reducción de citocinas Th1 en pacientes HLA B27 positivos.

Zou et al analizaron citocinas de 2 estudios placebo control en EA. En el estudio de infliximab, las células mononucleares se aislaron al inicio y después de 12 semanas de tratamiento en 10 pacientes con EA. 10 pacientes más con EA recibieron placebo por 6 semanas. Se encontró disminución significativa en los porcentajes de CD4 y CD8 productoras de IFN γ y TNF α después de 12 semanas de tratamiento con infliximab. No hubo cambios en la producción de IL4 e IL10 (36).

Stone y cols, encontraron que los pacientes con EA que respondieron al infliximab definidos por ASAS tenían altos niveles de TNF α así como de PCR antes del tratamiento que los no respondedores.

Polimorfismos del gen promotor TNF α ha sido reportado por algunos grupos, y la producción local del TNF α se ha demostrado en biopsias de sacroilíacas inflamadas. Es evidente de estudios cortos que el bloqueo terapéutico de TNF α es efectivo en la mayoría de los pacientes. Pero hay pacientes que no responden o que fallan en mantener una respuesta sostenida inicial. Aquéllos con mayor tiempo de evolución tienen menor inflamación espinal dependiente de TNF α (37).

Dos reportes recientes examinaron cambios en citocinas después de un tratamiento corto con infliximab (3 infusiones). Demostraron un aumento en IFN γ y disminución de IL10. antes del estudio los pacientes tenían un patrón Th1 alterado, el cual fue restablecido posterior al tratamiento.

En el segundo estudio, el IFN γ y TNF α secretado de células T fue infraregulado por 6 semanas y se mantuvo a las 12 semanas después del tratamiento. Los niveles basales de PCR no se correlacionaron con TNF α , que por sí sola fue la única citocina relacionada en los respondedores y no respondedores, lo cual sugiere que puede existir un factor intermedio relacionado a PCR y TNF α que puede predecir la respuesta al tratamiento (21,37).

Los análisis histológicos de pacientes con EA y tratamiento con infliximab han mostrado que el engrosamiento sinovial i, con reducción significativa de sinoviocitos CD55 a la semana 12. La vascularidad en la capa subyacente también reduce, con disminución en la expresión de moléculas de adhesión endotelial (VCAM1). El número de neutrófilos y de macrófagos CD68 y CD163 disminuye, sin cambios significativos en el grado de infiltrado inflamatorio, dado que el número de linfocitos CD20 y células plasmáticas incrementa (9,21,38).

7. Objetivos

- Evaluar la eficacia del Infliximab en pacientes con Espondilitis Anquilosante refractaria a otros tratamientos, a través de los índices BASFI, BASDAI y BASMI.
- Evaluar la seguridad del Infliximab en pacientes con Espondilitis Anquilosante.

8. Material y métodos

Se realizó un estudio clínico, prospectivo, longitudinal, experimental, abierto y descriptivo en pacientes con EA activa y con poca respuesta a tratamientos convencionales (AINE y fármacos modificadores).

Los criterios de inclusión fueron:

1. Pacientes de ambos sexos, pertenecientes a cualquier grupo de edad
2. Pacientes con diagnóstico de Espondilitis Anquilosante de acuerdo a los criterios de Nueva York modificados: 1) Lumbalgia y rigidez de más de 3 meses que mejora con el ejercicio pero empeora con el reposo; 2) Limitación de la movilidad de columna lumbar en los planos sagital y frontal; 3) Limitación de expansión torácica de acuerdo a edad y sexo; 4) Sacroilitis grado II bilateral, o grado III ó IV unilateral. En ausencia de hallazgos radiográficos, estableciéndose el diagnóstico de la enfermedad en base a lumbalgia inflamatoria, entesitis, uveítis, artritis asimétrica, historia familiar de EA, positividad de HLA B27, respuesta a AINE, elevación de PCR.
3. Pacientes ambulatorios, que acudieron a la consulta externa de Reumatología en el CMN 20 de Noviembre
4. Pacientes con enfermedad activa, definiéndose actividad si cumple los siguientes requisitos durante un período igual o superior a 12 semanas: 1) Para formas axiales, un BASDAI igual o superior a 4, asociado al menos a uno de los siguientes: a) Evaluación del estado de la enfermedad por el enfermo igual o superior a 4 cm, b) Dolor raquídeo igual o superior a 4 cm, c) Elevación de reactantes de fase aguda (VSG y/o PCR); 2) para formas periféricas, artritis y/o

- entesitis en una o más localizaciones, asociado al menos a uno de los siguientes: a) Evaluación del estado de la enfermedad por el enfermo igual o superior a 4 cm, b) Elevación de reactantes de fase aguda.
5. Pacientes quienes a pesar de un tratamiento convencional adecuado, permanecieron con actividad.
 6. Quienes firmaron carta de consentimiento informado.

Se excluyeron:

1. Pacientes que no cumplieron con los criterios modificados de Nueva York, para diagnóstico de Espondilitis Anquilosante.
2. Pacientes hospitalizados.
3. Pacientes con buen control de la enfermedad, con un BASDAI igual o inferior a 2 y una valoración global de la enfermedad por debajo de 2 cm en la escala análoga visual.
4. Pacientes con diagnóstico de tuberculosis, mediante PPD, BAAR o radiografía de tórax.
5. Pacientes con evidencia de infección a cualquier nivel, aguda o crónica.
6. Pacientes con antecedentes de neoplasias. Pacientes con diagnóstico de Insuficiencia cardíaca.
7. En el caso de mujeres, pacientes embarazadas o con deseo de embarazarse, o que se encontraban en período de lactancia.
8. Pacientes que necesitaran de alguna intervención quirúrgica programada durante el estudio.

De cada paciente se obtuvieron del expediente clínico los siguientes datos: nombre, edad, sexo, edad de inicio de la EA, tiempo de evolución de la misma, antecedentes heredofamiliares de enfermedad reumatológica, manifestaciones clínicas articulares y extraarticulares, tratamiento habitual y el tiempo de empleo del mismo.

Previo consentimiento informado, se administró infliximab en infusión a dosis de 5 mg/kg en 250 ml de solución salina al 0.9%, por vía intravenosa, mediante vía periférica, durante un lapso de 2 horas. La administración del infliximab se realizó a las 0,

2, 6 y cada 8 semanas, hasta completar 5 infusiones. Treinta minutos antes de cada infusión, se premedicó con 8 mg de dexametasona intravenosa.

Al inicio del tratamiento, y al finalizar las 5 dosis, se realizaron exámenes de laboratorio (biometría hemática, velocidad de sedimentación globular VSG, proteína C reactiva PCR, transaminasas TGO y TGP), así como evaluaciones de actividad (BASDAI), función (BASFI) y clinimetría.

Así mismo, previo al inicio del tratamiento, se realizaron radiografía de tórax y PPD (prueba de tuberculina).

Se evaluó mediante interrogatorio, exploración física y exámenes de laboratorio la presencia de efectos adversos secundarios durante y posterior a la aplicación del medicamento.

La respuesta al tratamiento se evaluó mediante las escalas de actividad (BASDAI), función (BASFI) y metrología, así como por los valores de reactantes de fase aguda.

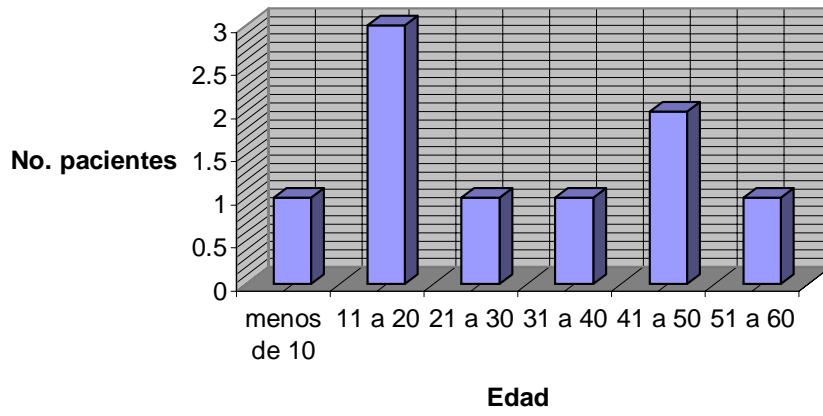
9. Análisis estadístico

Se utilizó el programa Excel y SPSS 12 para obtener las medidas de tendencia central, analizando los resultados de laboratorio (BH, VSG, PCR, TGO, TGP), así como las escalas de actividad (BASDAI), función (BASFI) y clinimetría.

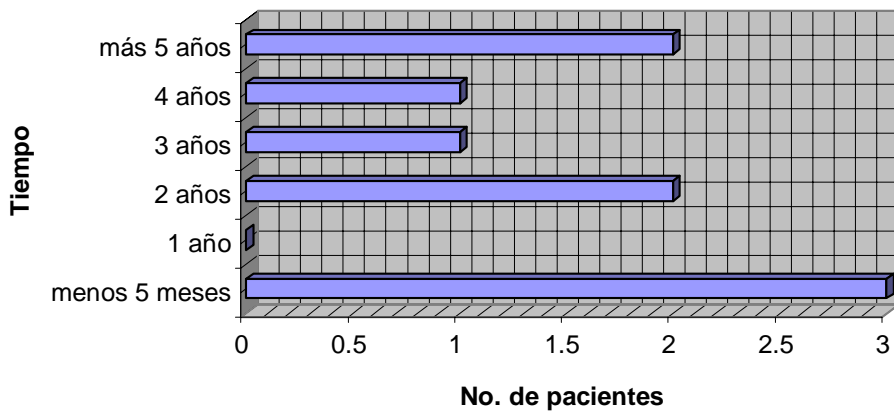
10. Resultados

Se incluyeron 9 pacientes, siendo todos del sexo masculino. La edad de inicio de la EA se muestra en la Gráfica 1. La enfermedad se presentó con un rango desde menos de 5 meses hasta más de 5 años (Gráfica 2).

Gráfica 1 Edad de inicio de EA



Gráfica 2 Tiempo de evolución de EA



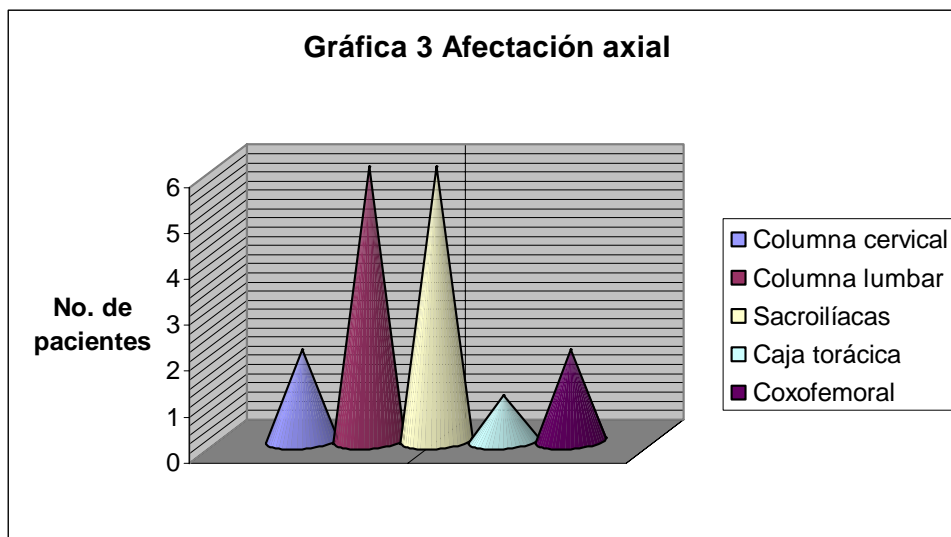
Algunos pacientes tenían historia familiar de enfermedad reumatológica, incluyendo EA, uveítis, Lupus Eritematoso Sistémico, Artritis Reumatoide y Osteoartrosis (Tabla 2).

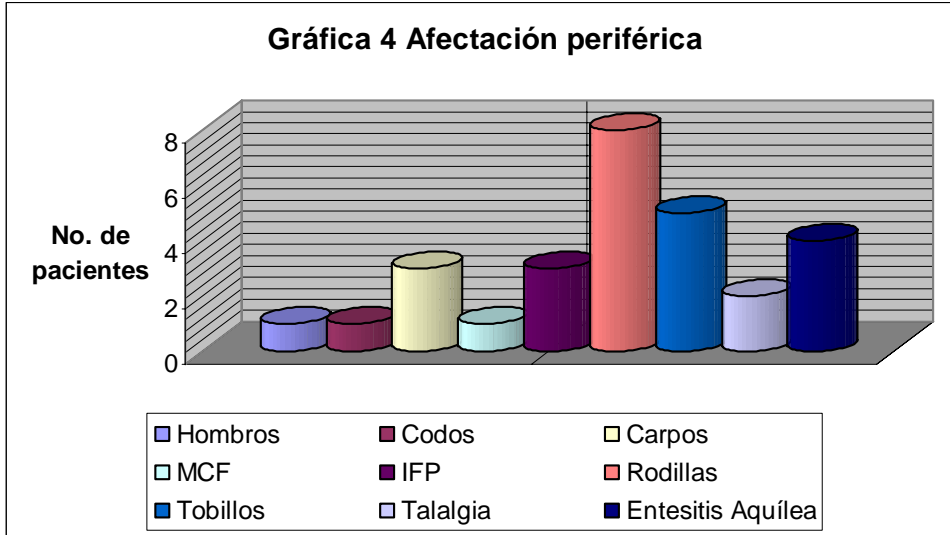
TABLA 2 HISTORIA FAMILIAR DE ENFERMEDAD REUMATOLÓGICA

| ENFERMEDAD REUMATOLÓGICA | No. DE PACIENTES |
|-----------------------------|------------------|
| Espondilitis Anquilosante | 3 |
| Uveítis | 1 |
| Lupus Eritematoso Sistémico | 1 |
| Artritis Reumatoide | 2 |
| Osteoartrosis | 2 |

Tres pacientes tenían positividad para HLA B27, en 3 éste fue negativo, y en el resto no fue determinado.

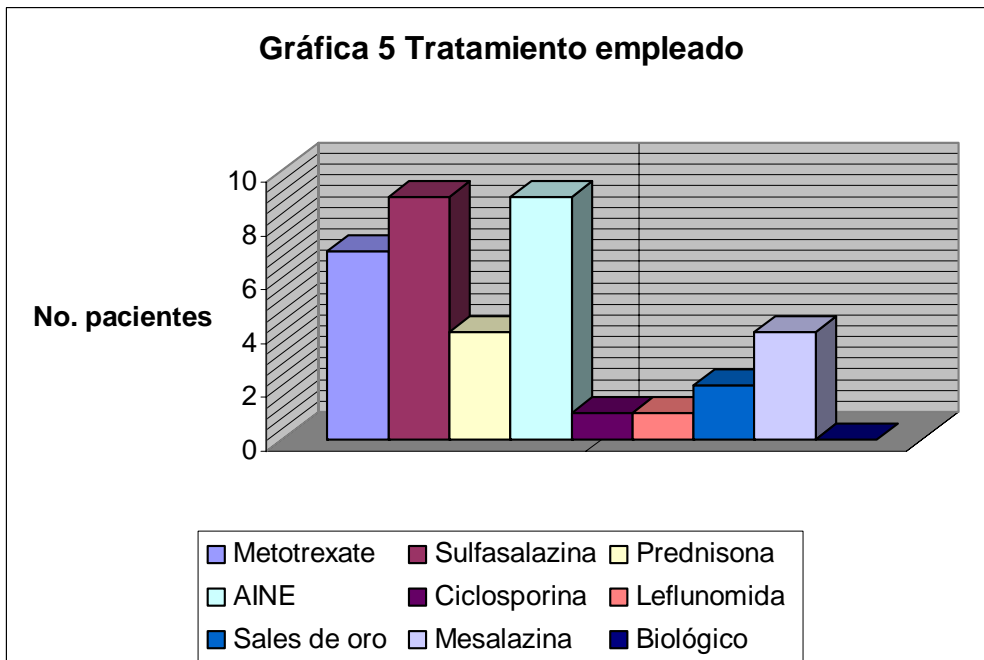
Las articulaciones afectadas con más frecuencia, tanto del esqueleto axial como periféricas se muestran en las gráficas 3 y 4.

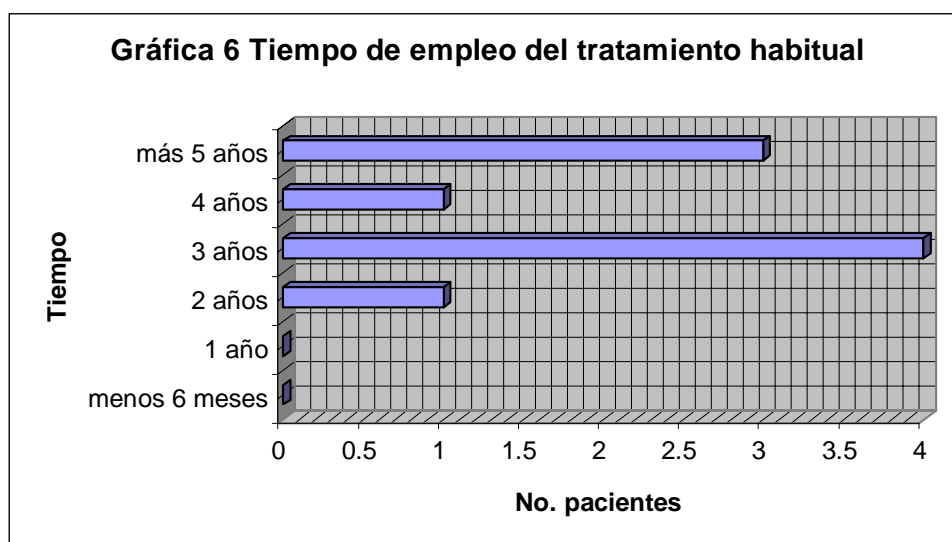




Dentro de las manifestaciones extraarticulares, sólo se presentaron en 4 pacientes uveítis anterior y en 3 pacientes síntomas gastrointestinales del tipo de síndrome diarreico.

Todos los pacientes recibían tratamiento con AINE, y en algún momento de su evolución o en el momento de la inclusión al estudio, recibían manejo con metotrexate, sulfasalazina, sales de oro, ciclosporina A, mesalazina, leflunomida o prednisona, por un tiempo promedio de 3 años. Gráficas 5 y 6.





Se valoró la actividad de la enfermedad con la escala de BASDAI antes de iniciar el tratamiento y al concluir cinco infusiones con infliximab, con los siguientes hallazgos:

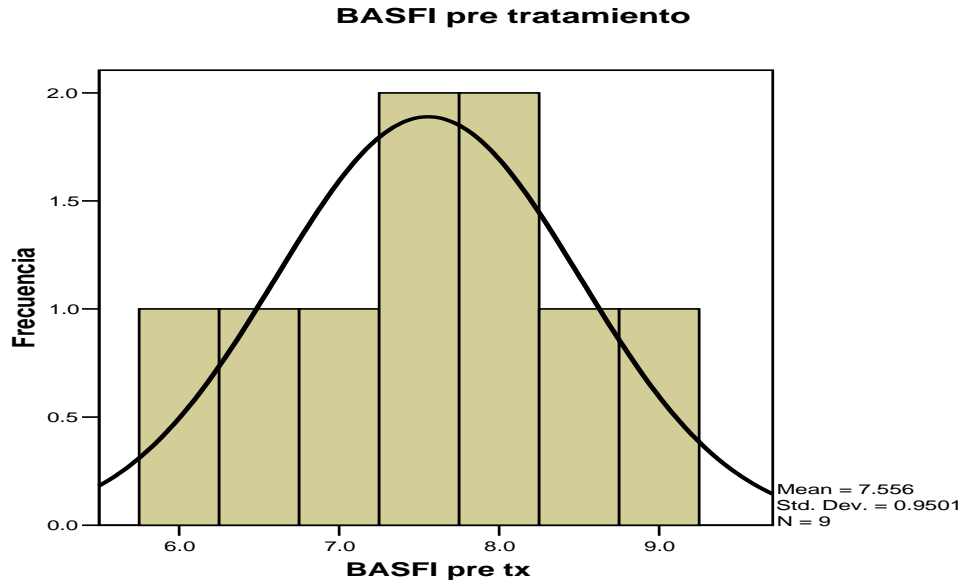
De acuerdo a los criterios de actividad ya estandarizados, tomando una puntuación mayor de cuatro para diagnosticar actividad, todos nuestros pacientes antes del inicio del tratamiento con infliximab se encontraban con una puntuación promedio de 6.3 (rango 5 a 8).

Posterior al tratamiento con infliximab todos los pacientes se diagnosticaron sin actividad, o sea con una puntuación de 4 o menos, el promedio postratamiento fue de 1.6 (rango 1 a 3),

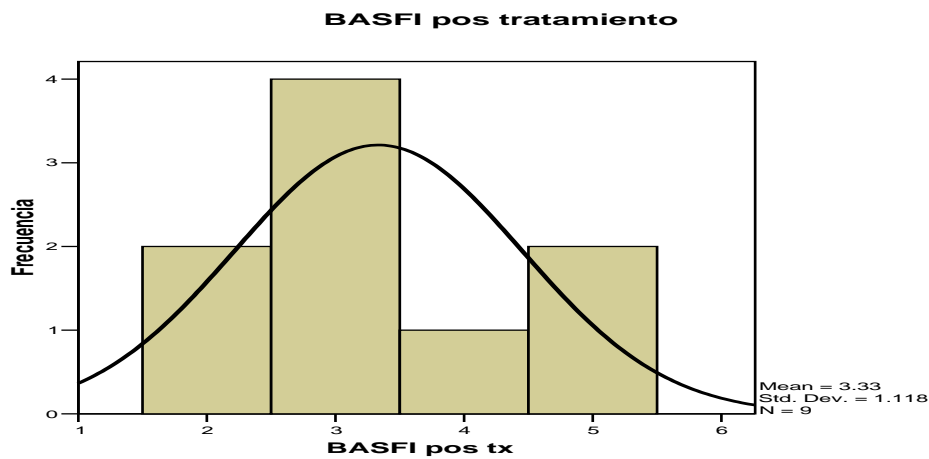
Por otra parte utilizamos la escala de BASFI para evaluar la capacidad funcional de nuestros pacientes antes del tratamiento y después de las cinco dosis de infliximab, decidiendo poner el punto de corte en 5 puntos para demostrar el descenso en la puntuación con el tratamiento.

Antes de iniciar la aplicación del infliximab todos nuestros pacientes se encontraban con una puntuación promedio de 7.5; una vez completadas las cinco dosis del medicamento se redujo la puntuación a un promedio de 3.3, sin que ninguno de nuestros pacientes tuviera cinco puntos o más en la escala de BASFI.

Gráfica 7 BASFI pre tratamiento



Gráfica 8 BASFI post tratamiento



La clinimetría en base a prueba de Schober, medición de distancia occipucio-pared y dedos-piso, así como la expansión torácica, pre y postratamiento, no mostraron una variación del puntaje notoria como podemos ver de acuerdo a los promedios en la siguiente tabla (Tabla 3):

TABLA 3 Clinimetría pre y post tratamiento con infliximab

| PRUEBA | PRETRATAMIENTO | POSTRATAMIENTO |
|--------------------|----------------|----------------|
| Schober | 3.8 | 5.4 |
| Occipucio-pared | 0.56 | 0.33 |
| Dedos-piso | 16.1 | 10.3 |
| Expansión torácica | 3.3 | 3.4 |

Dentro de los estudios solicitados, como fue la biometría hemática, no mostró ninguna alteración en sus valores antes y después del tratamiento con infliximab, así como tampoco hubo valores fuera del rango de normalidad de las enzimas hepáticas (AST, ALT).

Sin embargo dentro de los exámenes de laboratorio considerados como marcadores de actividad, encontramos variaciones importantes en los valores antes y posterior a la aplicación del medicamento.

La velocidad de sedimentación globular se encontró por arriba del valor considerado como normal (20 mm/hr) en todos los casos antes de iniciar el tratamiento con un promedio de 43.6 mm/hr, y se normalizó en 75% de los casos (7 pacientes) después de cinco dosis del fármaco a un promedio de 13.6mm/hr.

La proteína C reactiva se encontró por arriba del valor normal (1) en ocho pacientes antes de iniciar el tratamiento con un promedio de 43.6. Posterior a las cinco dosis del infliximab solo se encontró disminución a un nivel normal en 4 pacientes, sin embargo el valor de la misma disminuyo a un promedio de 13.

El paciente que antes del tratamiento presentaba una PCR normal, posterior al tratamiento elevó el valor de la misma.

En relación a los efectos adversos, únicamente se reportaron infección de vías urinarias en 2 pacientes y faringitis en otros dos. No se presentaron efectos durante la infusión del medicamento.

11. Discusión:

Este estudio fue realizado en una población de pacientes con EA, de los cuales todos fueron del sexo masculino, con edad promedio de inicio entre los 10 y 20 años de edad, con otro pico entre los 40 y 50 años de edad, lo cual coincide con lo reportado en la literatura, en donde una mayor prevalencia ocurre a cargo de los hombres, con una relación desde 3 a 9:1, con una edad promedio de inicio desde la adolescencia hasta los 35 años de edad. Aunque es menos frecuente con la edad avanzada, en nuestro estudio, la enfermedad se presentó en pacientes de hasta los 50 años de edad (6,7).

Los pacientes con EA tienen positividad para el HLA B27 hasta el 90% de los casos, en pacientes de raza blanca, así como existe un riesgo incrementado hasta del 20% de los casos para presentar la enfermedad en familiares de pacientes HLA B27 positivos (2,6). En nuestros pacientes, no se pudo determinar en todos la presencia de HLA B27, sin embargo, éste fue positivo en 3 pacientes. Los pacientes además de que tuvieron historia familiar de espondilitis anquilosante y uveítis, también hubo casos de lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide y osteoartritis en la familia.

En relación al tiempo de evolución de la enfermedad, al momento del diagnóstico, fue muy variable, pues se realizó en la mayor parte en forma temprana, ya sea en nuestro centro o en las unidades de adscripción, en un período menor de 5 meses, seguido de diagnósticos más tardíos mayores de dos años. Lo cual es más frecuente ya que la mayoría de las veces el diagnóstico de EA se realiza en forma tardía, desde 5 a 15 años posterior al inicio, muchas de las veces cuando ya hay predominio de secuelas (8),

Al igual que lo reportado en la literatura, las articulaciones más frecuentemente afectadas del esqueleto axial fueron las sacroilíacas y la columna lumbar, seguida de la cervical, y en relación a articulaciones periféricas, las rodillas y tobillos fueron los más frecuentes, seguidos de la afección de la entesis a nivel Aquileo.

Todos los pacientes recibieron tratamiento en algún momento de la enfermedad, siendo los fármacos más frecuentemente empleados, la sulfasalazina, el metotrexato y los AINE, seguidos de prednisona, tanto para manifestaciones del esqueleto axial como del periférico. Sin embargo, es sabido que de ellos, los de mayor utilidad serían los AINE y la sulfasalazina, ésta únicamente para las manifestaciones periféricas, aunque se ha visto también su utilidad en las manifestaciones axiales. En relación al metotrexato, éste ha sido de poca utilidad para mejoría de la sintomatología y de la función (9, 13, 14, 15).

El tiempo de empleo del tratamiento fue prolongado, hasta por más de 3 años, sin embargo con poca eficacia. Ante esta falta de eficacia, todos los pacientes recibieron tratamiento con infliximab. Al inicio, todos presentaron índices de actividad mayores a 4, con un promedio de 6.3 posterior a 5 infusiones de infliximab, la actividad disminuyó en forma considerable, hasta alcanzar un promedio de 1.6. La disminución pudo observarse desde la primera infusión, como ha sido visto en la gran parte de los estudios reportados, con una mejoría de más del 50% de BASDAI, con el tratamiento (21, 22, 31, 34).

Así mismo, el índice funcional de BASFI, también mostró cambio pues previo al tratamiento con infliximab, todos los pacientes presentaban algún grado de discapacidad funcional, con valores promedio de 7.5, lo cual disminuyó paulatinamente hasta la última infusión, encontrándose con valores promedio de 3.3, lo cual también se ha observado en otros estudios (22, 31).

La metrología no mostró cambios significativos con el tratamiento, observándose el mayor cambio en la prueba de Schober y en la medición dedos-piso, lo cual nos habla de mejoría en la movilidad axial.

En relación a los reactantes de fase aguda, los cuales también son marcadores de actividad, hubo disminución importante en la velocidad de sedimentación globular, hasta normalizarse posterior al tratamiento con infliximab en el 75% de los casos. Sin embargo, en cuanto a la proteína C reactiva, ésta disminuyó en la mayoría de los casos, sólo alcanzando la normalidad en la mitad de los pacientes. No correlacionándose con las manifestaciones clínicas.

Esto coincide con lo reportado por otros autores (31, 35), aunque en nuestro estudio llamó la atención que un paciente elevó la cifra de proteína C reactiva posterior al tratamiento, muy probablemente relacionado a otro evento inflamatorio, del tipo infeccioso.

Durante el estudio, no se observaron efectos adversos al momento de la administración del infliximab, presentándose únicamente 2 casos de infección de vías urinarias, y 2 de faringitis, los cuales remitieron con la administración de antibióticos específicos.

12. Conclusiones

- La terapia con infliximab es efectiva al disminuir considerablemente los índices de actividad y de función, incluyendo la disminución de los reactantes de fase aguda.
- El infliximab no modifica considerablemente las mediciones clínicas, con discreta mejoría en la prueba de Shober y la medida dedo-piso.
- Durante el tratamiento con infliximab, son pocos los efectos secundarios encontrados a corto plazo, limitándose a la presencia de infecciones leves de vías urinarias y respiratorias altas que ceden con antibioticoterapia específica.
- La dosis de 5 mg/kg es segura y eficaz para el tratamiento de EA.
- La seguridad a largo plazo habrá que determinarse debido al gran arsenal de efectos secundarios observados en pacientes con otras enfermedades, tratados con infliximab, incluyendo infecciones crónicas y neoplasias.
- Como preguntas abiertas:
 - Habrá que investigar si el mismo esquema de tratamiento puede continuarse por tiempo definido, o puede implementarse un régimen intermitente.
 - Si hay que individualizar el tratamiento
 - Si hay que administrar un fármaco, del tipo de metotrexate, con el fin de disminuir la presencia de anticuerpos antiquméricos que puedan disminuir la eficacia terapéutica
 - Si hay que dar tratamiento profiláctico a largo plazo para disminuir el riesgo de infecciones crónicas como la tuberculosis, tan frecuente en nuestro medio.

13 Referencias bibliográficas

1. Anandarajah A, Ritchlin C, TREATMENT UPDATE ON SPONDYLOARTHROPATHY, *Curr Opin Rheum* 2005; 17: 247-256.
2. Sieper J, et al, ANKYLOSING SPONDYLITIS: AN OVERVIEW, *Ann Rheum Dis* 2002; 61 (suppl III): iii8-iii18
3. Panel de Expertos de la Sociedad Española de Reumatología (SER), PRIMER DOCUMENTO DE CONSENSO DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE REUMATOLOGÍA SOBRE EL USO DE ANTAGONISTAS DEL TNF- α EN LAS ESPONDILOARTRITIS, *Reumatología clínica* 2005; 1 (1): 32-7.
4. De Keyser P, et al., INFLIXIMAB EN LOS PACIENTES CON ESPONDILOARTROPATÍAS: EFICACIA CLÍNICA, SEGURIDAD E INMUNOMODULACIÓN BIOLÓGICA, *Rheumatic Disease Clinics of North America*, Editorial Médica Panamericana, 2003, Núm 3
5. Kelley, *Tratado de Reumatología*, Vol 2, Editorial Marban 2004.
6. De Keyser F, et al, STRUCTURE-MODIFYING CAPACITY OF ANTI-TUMOUR NECROSIS FACTOR α THERAPY IN ANKYLOSING SPONDYLITIS, *Drugs* 2004; 64: 2793-2811.
7. Gladman D, ESTABLISHED CRITERIA FOR DISEASE CONTROLLING DRUGS IN ANKYLOSING SPONDYLITIS, *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 793-794
8. Davis J, UNDERSTANDING THE ROLE OF TUMOR NECROSIS FACTOR INHIBITION IN ANKYLOSING SPONDYLITIS, *Semin Arthritis Rheum* 2004; 34: 668-677.
9. Braun J, Sieper J, THERAPY OF ANKYLOSING SPONDYLITIS AND OTHER SPONDYLOARTHRITIDES: ESTABLISHED MEDICAL TREATMENT, ANTI-TNF α THERAPY AND OTHER NOVEL APPROACHES, *Arthritis Res* 2002; 4: 307-321.
10. Keat A, et al, BSR GUIDELINES FOR PRESCRIBING TNF α BLOCKERS IN ADULTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS. REPORT OF A WORKING PARTY OF THE BRITISH SOCIETY FOR RHEUMATOLOGY, *Rheumatology* 2005; 44: 939-947.
11. Ebringer A, Wilson C, HLA molecules, bacteria and autoimmunity, *J Med Microbiol* 2000; 49:305-311.

12. Gratacós J, MANIFESTACIONES EXTRAARTICULARES Y COMPLICACIONES DE LA ESPONDILOARTRITIS ANQUILOSANTE, *Reumatol Clin* 2005; 1(1): 25-31.
13. Dougados M, et al, CONVENTIONAL TREATMENT FOR ANKYLOSING SPONDYLITIS, *Ann Rheum Dis* 2002; 61 (suppl III): iii40-iii50.
14. Liu Y, Cortinovis D, Stone M, RECENT ADVANCES IN THE TREATMENT OF THE SPONDYLOARTHROPATHIES, *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16: 357-365.
15. Sieper J, Braun J, NEW TREATMENT OPTIONS IN ANKYLOSING SPONDYLITIS: A ROLE FOR ANTI-TNF α THERAPY, *Ann Rheum Dis* 2001; 60: iii58-iii61.
16. Weaver A, EFFICACY AND SAFETY OF THE ANTI-TNF BIOLOGIC AGENTS, *Mod Rheumatol* 2004; 14: 101-112.
17. Field M, TUMOUR NECROSIS FACTOR POLYMORPHISMS IN RHEUMATIC DISEASES, *Q J Med* 2001; 94: 237-246.
18. Herbein G, O'Brien W, TUMOR NECROSIS FACTOR (TNF α) AND TNF RECEPTORS IN VIRAL PATHOGENESIS, *P.S.E.B.M*, 2000, 223: 241-257.
19. Abbas
20. Gardam M, Keystone E, Menzies R, Manners S, et al, ANTI-TUMOUR NECROSIS FACTOR AGENTS AND TUBERCULOSIS RISK: MECHANISMS OF ACTION AND CLINICAL MANAGEMENT, *The Lancet Infectious Diseases* 2003; 3: 148-55.
21. Braun J, et al, NEW TREATMENT OPTIONS IN SPONDYLOARTHROPATHIES: INCREASING EVIDENCE FOR SIGNIFICANT EFFICACY OF ANTI-TUMOUR NECROSIS FACTOR THERAPY, *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13: 245-249.
22. Braun J, Baraliakos X, Brandt J, Sieper J, THERAPY OF ANKYLOSING SPONDYLITIS. PART II: BIOLOGICAL THERAPIES IN THE SPONDYLOARTHROPATHIES, *Scand J Rheumatol* 2005; 34: 178-190.
23. Paul S, Keat A, ASSESSMENT OF PATIENTS WITH SPONDYLOARTHROPATHIES FOR TREATMENT WITH TNF α BLOCKADE, *Rheumatology* 2005; 44: 17-23
24. Infliximab, *Rev Mex Reumatol* 2003; 18 (5): 323-328.
25. Robinson D, Keating G, INFLIXIMAB IN ANKYLOSING SPONDYLITIS, *Drugs* 2005; 65: 1283-1291.
26. Williams E, Pischitsky D, Haynes B, RHEUMATOID ARTHRITIS, Lippincott Williams & Wilkins 2004.

27. Braun J, et al, INTERNATIONAL ASAS CONSENSUS STATEMENT FOR THE USE OF ANTI-TUMOUR NECROSIS FACTOR AGENTS IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS, *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 817-824.
28. Van den Bosch F, et al, EFFECTS OF A LOADING DOSE REGIMEN OF THREE INFUSIONS OF CHIMERIC MONOCLONAL ANTIBODY TUMOUR NECROSIS FACTOR α (INFLIXIMAB) IN SPONDYLOARTHROPATHY: AN OPEN PILOT STUDY, *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 428-433.
29. Amezcua L, EFECTOS ADVERSOS DEL TRATAMIENTO BIOLÓGICO, *Rev Mex Reum* 2003; 19 (3): 201-209.
30. Baeten D, et al, SYSTEMATIC SAFETY FOLLOW UP IN A COHORT OF 107 PATIENTS WITH SPONDYLOARTHROPATHY TREATED WITH INFLIXIMAB: A NEW PERSPECTIVE ON THE ROLE OF HOST DEFENSE IN THE PATHOGENESIS OF THE DISEASE?, *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 829-834.
31. Nikas S N, et al, INFLIXIMAB TREATMENT IN ANKYLOSING SPONDYLITIS: AN OBSERVATIONAL STUDY, *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 940-2
32. Breban M, et al, EFFICACY OF INFLIXIMAB IN REFRACTORY ANKYLOSING SPONDYLLITIS: RESULTS OF A SIX-MONTH OPEN-LABEL STUDY, *Rheumatology* 2002; 41: 1280-1285.
33. Braun J, et al, BIOLOGIC THERAPIES IN THE SPONDYLOARTHRITIS: NEW OPORTUNITIES, NEW CHALLENGES, *Curr Opin Rheumatol* 2003; 15: 394-407.
34. Braun J, et al, TREATMENT OF ACTIVE ANKYLOSING SPONDYLITIS WITH INFLIXIMAB: A RANDOMISED CONTROLLED MULTICENTRE TRIAL, *Lancet* 2002; 359: 1187-93
35. Rejón E, et al, THERAPEUTIC EFFICACY AND SAFETY OF MULTIPLE INTRAVENOUS INFUSIONS OF INFLIXIMAB IN REFRACTORY ANKYLOSING SPONDYLITIS PATIENTS WITH AXIAL INVOLVEMENT, *Scand J Rheumatol* 2004; 33: 323-326
36. Keller C, Webb A, Davis J, CYTOKINES IN THE SERONEGATIVE SPONDYLOARTHROPATHIES AND THEIR MODIFICATION BY TNF BLOCKADE: A BRIEF REPORT AND LITERATURE REVIEW, *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1128-1132.

37. Stone M, Payne U, Pacheco C, Inman R, CYTOKINE CORRELATES OF CLINICAL RESPONSE PATTERNS TO INFLIXIMAB TREATMENT OF ANKYLOSING SPONDYLITIS, *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 84-87
38. Kruithof E, et al, HISTOLOGICAL EVIDENCE THAT INFLIXIMAB TREATMENT LEADS TO DOWNREGULATION OF INFLAMMATION AND TISSUE REMODELLING OF THE SYNOVIAL MEMBRANE IN SPONDYLOARTHROPATHY, *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 529-536