



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

**RECAIDA EN ESPONDILOARTRITIS JUVENIL DESPUES DE
TERAPIA ANTI-TNF**

TÉSIS

PARA OBTENER EL DIPLOMA
EN LA ESPECIALIDAD DE REUMATOLOGIA

PRESENTA:

DR. FAVIO EDMUNDO ENRÍQUEZ SOSA

ASESOR

DR. RUBEN BURGOS VARGAS
DR. JULIO CASASOLA VARGAS



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.

ÍNDICE

RESUMEN.....	5
ANTECEDENTES.....	6
OBJETIVOS.....	9
MATERIAL Y METODOS.....	9
RESULTADOS.....	12
DISCUSION.....	14
CONCLUSIONES.....	18
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	19
ANEXOS.....	23

RESUMEN

Antecedentes: El tratamiento con anti-TNF en espondiloartritis (SpA) juvenil ha demostrado ser eficaz y seguro. No existen reportes acerca del comportamiento clínico después de haber suspendido el tratamiento anti-TNF.

Objetivo: Determinar la frecuencia y tiempo de recaída en SpA juvenil después del tratamiento con infliximab.

Material y métodos: Estudio observacional analítico que incluyó pacientes con SpA juvenil subsecuentes de un estudio doble ciego, controlado y aleatorizado con infliximab, se les dio seguimiento a largo plazo con la finalidad de identificar el momento de la recaída, se revisaron los registros médicos a partir del primer día post-fase abierta de cada uno de los pacientes hasta junio del 2009. Se definió a la recaída como presencia de 1 o más articulaciones activas y se documentaron los todos los datos clínicos disponibles en el momento de recaída.

Resultados: Se analizaron 21 pacientes con un seguimiento de 24.8 ± 10.2 meses (promedio \pm DE). La recaída ocurrió en 13 de 21 pacientes (61.9%), el tiempo de recaída fue a los 11 ± 10.8 meses (promedio \pm DE). Siete de 13 pacientes (53.9%) y 11 de 13 (84.7%) habían tenido recaída a los 6 y 18 meses de seguimiento respectivamente. 8 pacientes (38%) no tuvieron recaída al seguimiento de 22 ± 9.3 meses (promedio \pm DE). Al considerar otras variables (BASDAI >4 y/o entesis hipersensibles) la recaída aumenta a 85.7%(n=18/21) con cualquiera de 2 variables clínicas combinadas (artritis/entesis/BASDAI) y disminuyen los pacientes sin recaída n=3/21(14.2%)

Conclusión: La mayoría de los pacientes con SpA juvenil presentan recaída al suspender infliximab dentro de los primeros 6 meses. Otras variables clínicas con mayor cambio en relación a la basal al momento de la recaída fueron aumento del BASDAI y número de entesitis axiales y periféricas. La frecuencia de la recaída se modifica cuando se toma en cuenta la suma de estas variables.

INTRODUCCIÓN

La espondiloartritis (SpA) juvenil esta conformada por un grupo de enfermedades asociadas al antígeno de histocompatibilidad HLA-B27 caracterizadas por entesitis y artritis principalmente de extremidades inferiores, una proporción de pacientes tienen afección axial y en sacroiliacas.(1) El comportamiento de la enfermedad es agresivo, el 60% de los pacientes con SpA juvenil con 10 años de duración de la enfermedad tiene alguna limitación que va de moderada a severa (2-5) y comparado con adultos tienen mayor deterioro de clase funcional y reemplazo de cadera al seguimiento.(2,6)

Por ello la importancia del diagnóstico temprano radica en el inicio del tratamiento adecuado para limitar las secuelas de la enfermedad.

El tratamiento esta dirigido a aliviar el dolor articular, mejorar la movilidad, preservar la función para otorgar adecuada calidad de vida. Independientemente de la terapia física y ocupacional, el manejo inicial en los casos leves a moderados puede incluir AINE (7) y glucocorticoides, estos últimos como se sabe su principal limitante son los efectos adversos aún con dosis bajas.(8,9) Otro fármaco frecuentemente utilizado es sulfasalazina, su beneficio fue descrito en estudios observacionales (10-13) y un ensayo clínico específicamente en SpA juvenil mostró resultados favorables pero solo en algunos parámetros evaluados.(14) La eficacia del tratamiento anti-TNF en SpA juvenil ha sido sugerida en varios estudios de series de casos y estudios abiertos (15-19) los fármacos utilizados han sido principalmente infliximab y etanercept.

Burgos Vargas y colaboradores demostraron la eficacia y seguridad de infliximab a las 12 semanas de tratamiento en un estudio doble ciego, controlado y aleatorizado en pacientes con SpA juvenil.(20) Existe poca información acerca de la recaída posterior al tratamiento anti-TNF en adultos con Espondilitis Anquilosante (EA). Baraliakos et al, analizaron a 42 pacientes con EA los cuales recibieron infliximab por 3 años y después de haber suspendido el tratamiento encontraron que a las 52 semanas de seguimiento el 97.6%(41/42) tuvieron recaída (definida por BASDAI >4), el tiempo de recaída fue en promedio de 17.5 ± 7.9 semanas.(21) En el mismo estudio se encontró que la edad avanzada, duración de la enfermedad, BASDAI > 4 y PCR > 6 fueron algunos factores asociados a una recaída menor a 12 semanas.

En otro estudio Brandt et al, analizaron a 26 pacientes adultos con EA que habían participado en un ensayo clínico con etanercept, documentando que al suspender el tratamiento más de un tercio presentaron recaída (definida BASDAI >4 o evaluación global de salud por investigador >4) a las 12 semanas y todos los pacientes a las 24 semanas habían tenido recaída. (22) En ambos estudios existió una respuesta adecuada al reiniciar el tratamiento anti-TNF.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN

El seguimiento de los pacientes con EA después de suspender el tratamiento con anti-TNF parece indicar que existe una frecuencia elevada de recaída, la cual ocurre dentro de los primeros 6 meses después de haber suspendido el tratamiento. La terapia anti-TNF y específicamente con infliximab parece ser un tratamiento seguro y eficaz en los pacientes con SpA juvenil (20), cuando no hay respuesta al manejo estándar. Sin embargo en este grupo de pacientes a la fecha no existe en la literatura información acerca del comportamiento clínico después de haber suspendido el tratamiento anti-TNF y los factores asociados a recaída.

Conocer la frecuencia y en que tiempo ocurre la recaída en SpA juvenil después del tratamiento anti-TNF ayudaría a los clínicos a identificar cuales son los parámetros clínicos más importantes al momento de recaída, determinar el tiempo de vigilancia de los pacientes sin tratamiento anti TNF y plantear el tratamiento para este grupo de pacientes, ya que se conoce el curso agresivo de la enfermedad y mal pronóstico.

OBJETIVO:

Primario

Determinar la frecuencia y tiempo de recaída en SpA después de la terapia con infliximab.

Secundario

Identificar las variables clínicas relacionadas con la recaída

MATERIAL, PACIENTES Y METODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio observacional analítico

UNIVERSO

Pacientes del estudio doble ciego, controlado y aleatorizado “Eficacia y tolerabilidad de infliximab en espondiloartropatías juveniles” realizado en el Hospital General de México, servicio de Reumatología, presentado en el Annual meeting of the American College of Rheumatology ACR 2007.

PROCEDIMIENTO

Pacientes y diseño del estudio

Pacientes subsecuentes del estudio doble ciego, controlado y aleatorizado “Eficacia y tolerabilidad de infliximab en espondiloartropatías juveniles”. El cual incluyó pacientes que tenían criterios para espondiloartropatía según el ESSG (Grupo Europeo para el Estudio de Espondiloartropatías) y que fueran candidatos a terapia anti-TNF según ASAS/EULAR. Este estudio se dividió en

2 fases: una doble ciego de 12 semanas y una abierta de 52 semanas. El tratamiento fue con Infliximab a dosis y esquema de tratamiento convencionalmente utilizado y podían continuar con tratamiento previo con FARME (sulfasalazina (SSZ)/metotrexate) y/o AINE. La eficacia del tratamiento se determinó por la respuesta en el número de articulaciones activas (inflamadas y dolorosas) a la basal, semana 12 y semana 54. Una vez finalizado el estudio en su fase abierta los pacientes continuaron solo con tratamiento a base de FARME + AINE, algunos continuaron con terapia anti-TNF (otorgado por algún sistema de salud). Nuestro estudio consiste en un seguimiento a largo plazo de los pacientes sin tratamiento anti-TNF, con la finalidad de identificar cuanto tiempo después de la última dosis de infliximab presentan recaída y cuales son las características de la misma. Para ello se revisaron los registros médicos a partir del primer día post-fase abierta de cada uno de los pacientes hasta junio del 2009. Para identificar la fecha exacta de la recaída, se analizaron los registros médicos de cada 2 meses a partir del día de la última aplicación de infliximab ± 15 días, si no se identificaba recaída de esta manera, pero en otra fecha también fue incluida. Ver figura 1 Se documentaron todos los datos disponibles al momento de recaída, de manera intencionada: número de articulaciones activas, sitios de entesis hipersensibles axiales o periféricas, escala global de estado de salud y actividad por investigador, HAQ, BASG, BASDAI, BASFI y Metrología, así como el tratamiento al momento de la recaída. Se definió recaída a la presencia de 1 o más articulaciones activas, de manera secundaria se consideró otros

hallazgos relacionados con la recaída como la presencia de 1 o más sitios de entesis hipersensibles y BASDAI con puntaje mayor a 4. A pesar de identificar la recaída, si los pacientes contaban con más visitas médicas estos datos se incluyeron y analizaron.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó estadística descriptiva, análisis univariado con prueba de t para variables numéricas y chi cuadrada para variables nominales. Modelo proporcional de Cox para evaluar tiempo libre de recaída. El análisis fue procesado en programa SPSS versión 12

ASPECTOS ÉTICOS

Este estudio esta basado en revisión de expedientes y no se necesita consentimiento informado para realizarlo.

RESULTADOS

Características de los pacientes

Un total de 26 pacientes finalizaron el estudio en su fase doble ciego (12 semanas) y 24 pacientes en la fase abierta (52 semanas), 2 pacientes no concluyeron: uno por reacción adversa seria y otro por violación del protocolo. La mayoría de los pacientes fueron del género masculino 96.2%(n=25) y 80%(n=21) cumplieron criterios del ESSG para diagnóstico de Espondiloartritis Indiferenciada, la edad fue 14.8 años \pm 2.3 (promedio \pm DE), con duración de la enfermedad 6.6 años \pm 3.1 (promedio \pm DE), las otras características demográficas y variables clínicas se muestran en la tabla 1.

Nuestro estudio incluyó y analizó un total de 21 pacientes, 3 no fueron incluidos debido a que continuaron tratamiento con infliximab.

Seguimiento

El seguimiento de los 21 pacientes fue de 25.7 \pm 10.1 meses (promedio \pm DE) después del estudio de fase abierta. El tiempo de seguimiento total del grupo con recaída fue de 28 \pm 10.3 meses; el tiempo de seguimiento en el grupo sin recaída (n=8) fue de 22 \pm 9.3 meses.

Medida de desenlace al final de la fase abierta (semana 52).

El promedio del número de articulaciones activas fue de 0.3 \pm 0.02. El resto de las medidas de desenlace se encontraba en el nivel más bajo como reflejo de la respuesta al tratamiento (tabla 2).

Recaída después de suspender infliximab

Trece de 21 pacientes (61.9%) recayeron durante el seguimiento. La recaída, definida como la presencia de 1 o más articulaciones activas, ocurrió a los 11.0 ± 10.8 meses (promedio \pm DE) después de haber suspendido infliximab; 7 de 13 pacientes (53.9%) recayeron a los 6 meses (tabla 3, figura 1)

La recaída consistió en el aumento del número de articulaciones activas, y cambio en entesis hipersensibles, BASDAI, HAQ y BASFI (tabla 3). En el caso de la variable primaria el cambio fue de 0.3 ± 0.02 a 1.2 ± 1.5 articulaciones activas.

Las articulaciones más frecuentemente afectadas al inicio de la recaída fueron las de las rodillas, tobillos y tarsos en 22.2% ($n=4/13$) cada uno. El porcentaje de las articulaciones afectadas se muestra en la gráfica 1. Las entesis hipersensibles más frecuentemente afectadas al momento de la recaída fueron la fascia plantar y pie medio medial en 33.3% ($n=6/15$), pie medio lateral y pie medio dorsal en 27.8% ($n=5/15$) y tendón de Aquiles 22% ($n=4/15$) cada uno. La recaída incluyó la afección del esqueleto axial con entesis hipersensibles a nivel lumbar en 33.3% ($n=6/15$), dorsal 33.3% ($n=6/15$) cervical 5.6% ($n=1$) cada uno. Se consideró que un alto porcentaje (83.3%. $n=15$) de enfermos tuvo hipersensibilidad en entesis periféricas y axiales. 16 de los 18 pacientes 88.9% tuvo más de 4 unidades en BASDAI.

Si consideramos que además del número de articulaciones activas, la aparición de hipersensibilidad en las entesis y/o el aumento del puntaje del BASDAI por arriba de 4 como recaída, la combinación de por lo menos 2 de las 3 medidas de desenlace llevó el porcentaje de recaída hasta 85.7% ($n=18/21$). Figura 2, 3

y 4 En este caso el momento de la recaída ocurrió en (promedio \pm DE) a los 9.9 ± 8.5 meses vs. 11 ± 10.8 respectivamente.

Con respecto al tratamiento la mayoría de los pacientes tomaba anti-inflamatorios no esteroideos de acuerdo a la intensidad de las molestias después de la semana 52 del ensayo clínico, 92% tomaba sulfasalazina y ninguno glucocorticoides. A lo largo del seguimiento posterior a la semana 52 notamos un aumento en el número de enfermos que reiniciaron glucocorticoides por actividad de la enfermedad. Alrededor del 46% ($n=6/13$) de los pacientes a los 23 meses de seguimiento tomaba glucocorticoides.

DISCUSION

Nuestro estudio es el primero que describe el comportamiento clínico de los pacientes con SpA juvenil después de suspender el tratamiento con infliximab. La definición de recaída se basó en la presencia de 1 o más articulaciones activas, debido a que esta variable fue utilizada como medida de desenlace en el estudio previo (20) y que al final de la fase abierta ninguno de los enfermos tenía alguna articulación activa. De acuerdo a esta definición 13 de 21 enfermos (61.9%) recayó a largo de 28 ± 10.3 meses.

Un estudio previo en adultos con EA informó artritis periférica en 10 de 26 pacientes (38.5%) al momento de recaída después de haber suspendido etanercept. Es importante señalar que en este estudio la medida de desenlace primaria fue el BASDAI y la artritis fue secundaria (22)

Aunque existen algunas diferencias entre los pacientes spA juvenil y adultos con EA, encontramos una proporción alta con afección del esqueleto axial al momento de la recaída. Al combinar las 2 variables más importantes en SpA juvenil (artritis y entesitis) con la afección del esqueleto axial (medido con BASDAI) notamos un aumento del porcentaje de recaída hasta 85.7% a los 9.9 ± 8.5 meses.

Además de ser utilizado como medida de eficacia (23) el BASDAI ha sido empleado como variable de recaída en pacientes que han suspendido anti-TNF.

En el estudio de Baraliakos, et al 97.6% de 42 pacientes tratados con infliximab por 3 años recayeron (BASDAI > 4) a las 17.5 ± 7.9 semanas posteriormente al suspender el tratamiento.(21) Brandt, et al encontraron la totalidad de 24 pacientes tratados con etanercept recayó 24 semanas después de su suspensión. Mientras que el reinicio de tratamiento de anti-TNF en los pacientes de ambos estudios resulto en mejoría significativa en cuadro clínico, en nuestros pacientes, no ha sido posible reiniciar ningún biológico por falta de presupuesto familiar o/e institucional en consecuencia la mayoría de los pacientes ha usado anti-inflamatorios no esteroideos, SSZ y glucocorticoides sin resultados satisfactorios.

En el estudio de Brandt et al (22) se analizó la entesitis como medida secundaria de desenlace al momento de recaída tras suspender etanercept en adultos con EA. En dicho estudio 61.5% de 26 enfermos tuvieron entesitis al momento de recaída.

comparado con nuestros pacientes observamos una frecuencia mayor de sitios de entesis hipersensibles (axial+periféricas) y mayor número de sitios de entesitis al momento de la recaída:83.3% (n=15/18) y 7.6 ± 7.3 (promedio \pm DE) respectivamente, los sitios más afectados fueron a nivel axial en 33.3% (n=6/15) región dorsal y lumbar en cada uno, a nivel periférico fueron la fascia plantar y pie medio medial en 33.3%(n=6/15), pie medio lateral y pie medio dorsal en 27.8% (n=5/15) y tendón de Aquiles 22% (n=4/15) cada uno.

La relación entre recaída y entesitis no se ha considerado como un instrumento de evaluación en EA pero por lo mencionado anteriormente podría ser una

herramienta útil, ya que no necesariamente se tendría que esperar la presencia de artritis para considerar recaída, debido a que esta manifestación puede presentarse sola o con modificaciones del puntaje de BASDAI y preceder a la artritis. No existen reportes en SpA juvenil acerca de la recaída posterior a tratamiento con anti-TNF por ello se consideró hacer un análisis de la recaída con variables diferentes a la artritis como BASDAI y entesitis.

Algunas de las observaciones más importantes del estudio son:

-Que la mayoría de los pacientes presentan recaída después del tratamiento post-infliximab y por lo tanto una frecuencia de remisión espontánea baja en SpA juvenil, mostrando que solo el 38% (n=8/21) por recaída (artritis) y 14.2% (n=3/21) recaída (artritis y/o entesis y/o BASDAI) no presentaron recaída a los 22 y 24.3 meses de seguimiento respectivamente, esta observación se ha reportado aunque con menor frecuencia en adultos con EA, donde después de haber suspendido infliximab tan solo el 2.3% (n=1/42) no tenía recaída a 1 año

de seguimiento (30) y un segundo estudio a las 24 semanas encontró que todos los participantes(n=24) habían recaído al suspender etanercept (29).Esto sugiere que tanto los pacientes con EA de adultos y probablemente los pacientes con SpA juvenil que se encuentran con tratamiento a base de infliximab o algún otro anti-TNF requieran por un tiempo más prolongado la administración del medicamento.

-El grado de actividad al momento de la recaída es menor al ser comparado con las variables clínicas al momento de ingresar al estudio (ensayo clínico), únicamente el BASDAI fue mayor al momento de recaída comparado con

puntaje inicial 6.2 ± 2.5 y 5.7 ± 2.1 (promedio \pm DE) respectivamente, esto pudiera reflejar una vez más la importancia de la variable al momento de la recaída.

-Las articulaciones más afectadas al momento de recaída fueron los tarsos, rodillas y tobillos, con una frecuencia hasta de un 22.2 % de cada una, este compromiso oligoarticular de predominio en extremidades inferiores ha sido descrito y es bien conocido en SpA juvenil (24,25). Sin embargo otras manifestaciones como el BASDAI con puntaje por arriba de 4 y los sitios de entesis hipersensibles tuvieron una mayor frecuencia al momento de recaída.

Estos resultados dan pauta para investigar a través de estudios prospectivos, una definición apropiada de recaída para este grupo de pacientes, investigar eficacia-seguridad de infliximab con mayor duración de tratamiento y valorar la respuesta clínica a reinfusión en estos pacientes con anti-TNF.

CONCLUSION

La mayoría de los pacientes con SpA juvenil presentan recaída al suspender infliximab, el tiempo de recaída sucede en los primeros 6 meses. Las variables clínicas con mayor cambio en relación a la basal fueron articulaciones inflamadas, aumento del BASDAI y número de entesis hipersensibles axiales y periféricas. La frecuencia de la recaída se modifica cuando se toma en cuenta la suma de estas variables. Se necesitan estudios prospectivos para clasificar adecuadamente a los pacientes con recaída, al momento no existe una definición propuesta en SpA juvenil.

REFERENCIAS

1. Burgos-Vargas R. The juvenile-onset spondyloarthritides. [Rheum Dis Clin North Am.](#) 2002 Aug;28(3):531-60.
2. Calin A, Elswood S. The natural history of juvenile onset ankylosing spondylitis: 24 year retrospective case control study. *Br J Rheumatol* 1988;27:91-3.
3. Flato B. Outcome and predictive factors in juvenile rheumatoid arthritis and juvenile spondyloarthropathy. [J Rheumatol.](#) 1998 Feb;25(2):366-75.
4. Minden K .Prognosis of patients with juvenile chronic arthritis and juvenile spondyloarthropathy. [J Rheumatol.](#) 2000 Sep;27(9):2256-63
5. Packham JC. Long-term follow-up of 246 adults with juvenile idiopathic arthritis: functional outcome [Rheumatology \(Oxford\).](#) 2002 Dec;41(12):1428-35
6. García-Morteo O. Ankylosing spondylitis of juvenile onset: comparison with adult onset disease. [Scand J Rheumatol.](#) 1983;12(3):246-8.
7. Burgos-Vargas R, Pacheco-Tena C, Vazquez-Mellado J. Juvenile-onset spondyloarthropathies. *Pediatr Rheumatol.* 1997;23:569–98.
8. Curtis JR, Westfall AO, Allison J, Bijlsma JW, Freeman A, George V, et al.

Population-based assessment of adverse events associated with long-term glucocorticoid use. *Arthritis Rheum* 2006;55:420–6.

9. Huscher D. Dose-related patterns of glucocorticoid-induced side effects. *Ann Rheum Dis* 2009;68: 1119-1124

10. Mielants H, Veys EM. HLA-B27 related arthritis and bowel inflammation. Part 1. Sulfasalazine (Salazopyrin) in HLA-B27 related reactive arthritis. *JRheumatol* 1985;12:287–293.

11. Joos R, Veys M, Mielants H, Von Werveke S, Sulfasalazine treatment in juvenile chronic arthritis: an open study. *J Rheumatol* 1991;18:880-4.

12. Suschke HJ. Treatment of juvenile spondyloarthritis and reactive arthritis with sulfasalazine. *Monatsschr Kinderheilkd* 1992;140:658–60.

13. Job-Deslandre C. Sulfasalazine treatment for juvenile spondyloarthropathy. *Rev Rhum* 1993;60:403–5.

14. Burgos-Vargas R. A 26 week randomised, double blind, placebo controlled exploratory study of sulfasalazine in juvenile onset spondyloarthropathies. *Ann Rheum Dis* 2002;61:941–942.

15. Tse SML, Babyn P, Boros C, et al. Anti-tumor necrosis factor a therapy leads to improvement of both enthesitis and synovitis in children with juvenile spondyloarthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48 S125.
16. Schmeling H, Horneff G. Infliximab in two patients with juvenile ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* 2004;24: 173–176
17. Henrickson M, Reiff E. Prolonged Efficacy of Etanercept in Refractory Enthesitis-Related Arthritis. *J Rheumatol.* 2004;31:2055-2061.
18. Horneff G, Schmeling H, Moebius D, et al. Efficacy of Etanercept in active refractory juvenile spondyloarthritis. Prospective open study of 40 patients. Presented at the Annual meeting of the American College of Rheumatology, San Antonio Texas, October 18;2004.
19. Tse SML, Burgos-Vargas R, Laxer RM. Anti-Tumor Necrosis Factor Blockade in the Treatment of Juvenile Spondylarthritis *Arthritis Rheum.* 2005;52: 2103-2108.
20. Burgos-Vargas R, Casasola-Vargas J, et al. Efficacy, Safety, and Tolerability of Infliximab in Juvenile-onset Spondyloarthropathies (JO-SpA): Results of the Three-Month, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Phase. Presented at the Annual meeting of the American College of Rheumatology ACR 2007.

21. Baraliakos X. Clinical response to discontinuation of anti-TNF therapy in patients with ankylosing spondylitis after 3 years of continuous treatment with infliximab. *Arthritis Res Ther* 2005, 7:439-444.

22. Brandt J, Listing J, Haibel H, Soerensen H, Schwegig A, Rudwaleit M, et al. Long-term efficacy and safety of etanercept after readministration in patients with active ankylosing spondylitis *Rheumatology* 2005;44:342–348

23. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess Spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68;ii1-ii44

24. Burgos-Vargas R, Pacheco-Tena C, Vázquez-Mellado J. Juvenile-onset spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am* 1997;23:569-98.

25. Burgos Vargas R, Pacheco-Tena C; Vázquez-Mellado J. The juvenile-onset spondyloarthritides: rationale for clinical evaluation. *Best Practice & Reserch Clin Rheum* 2002,vol 16:134-147

Anexos

Tabla 1. Características demográficas y tratamiento al inicio del estudio (ensayo clínico)		n=26
Masculino/Femenino*		25/1 (96.2/3.8)
Espondiloartritis Indiferenciada*		21 (80.8)
Espondilitis Anquilosante*		5 (19.2)
Edad †		14.8 (2.3)
Duración de la enfermedad †		6.6 (3.1)
HLA B-27 positivo*		23 (95.8)
Tratamiento		
Utilizaban Anti-reumáticos*		26 (100)
Uso de Sulfasalazina*		24 (92.3)
Dosis de sulfasalazina	1500mg/día*	20 (76.9)
	2000mg/día*	4 (15.4)
	1000mg/día*	1 (3.8)
Uso de Metotrexate	25mg/semana*	1 (3.8)
Uso de Prednisona	25mg/día*	1 (3.8)
Uso de AINE*		26 (100)
Indometacina*		16 (61.5)
Ibuprofeno*		4 (15.3)
Naproxen*		4 (15.3)
Diclofenaco*		2 (7.7)

*Se refiere a n (%), † Se refiere a media ± DE(desviación estándar)

Tabla 2 Variables clínicas en el ensayo clínico	Basal n=26	Semana 12 n=26	Semana 52 n=24
Articulaciones Activas †	5.8 (3.0)	2.4 (2.9)	.03 (.19)
Entesitis (periféricas+ axial) †	11.6 (7.7)	3.8 (3.3)	.07 (.39)
BASDAI 50*	5.7 (2.1) †	53.8%	83.3%

† media ± DE, * porcentaje de pacientes con mejoría 50% del BASDAI

Se muestra la medida de desenlace primaria (articulaciones activas) y otras variables de forma basal, fase doble ciego y fase abierta

Tabla 3	
Pacientes Incluidos en análisis	21
Seguimiento, meses †	25.7 (10.1)
Recaída (Artritis)*	13/21 (61.9)
Tiempo de recaída, meses †	11 (10.8)
Pacientes con recaída a los:	
6 meses*	7/13 (53.9)
18 meses*	4/13 (30.7)
30 meses*	1/13 (7.6)
Seguimiento de los pacientes con recaída, meses †	28 (10.3)
Pacientes Sin recaída*	
Seguimiento de pacientes sin recaída, meses †	22 (9.3)
Recaída Conjunto (Artritis+entesitis+BASDAI)*	18/21 (85.7)
Tiempo de recaída, meses †	9.9 (8.5)
Pacientes con recaída a los:	
6 meses*	10/18 (55.7)
18 meses*	3/18 (16.6)
30 meses*	5/18 (27.7)
Seguimiento de los pacientes con recaída, meses †	25.9 (10.8)
Pacientes Sin recaída	
Seguimiento de pacientes sin recaída, meses †	24.3 (5.5)
Pacientes con Entesitis (axiales y periféricas)*	
Entesitis Periféricas*	11/15 (73.3)
Entesitis Axiales	9/15 (60)
HAQ > 1 en la recaída*	7/17 (41.2)
BASDAI > 4 en la recaída*	16/18 (88.9)
BASFI > 4 en la recaída*	12/18 (66.7)

*Se refiere a n (%), † Se refiere a media (DE),

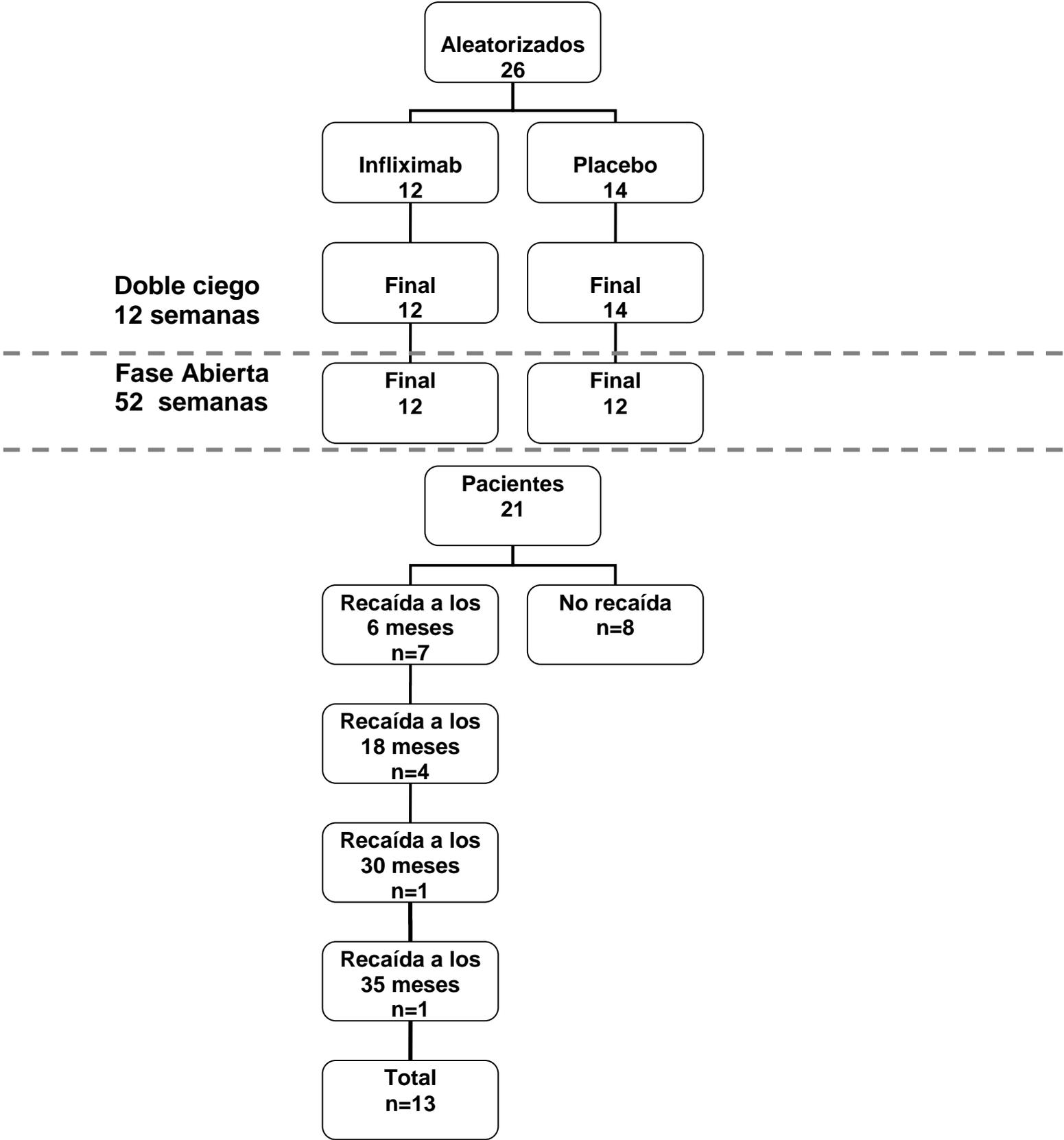
Tabla 2. Se muestra los pacientes con recaída y sin recaída por artritis, tiempo en que ocurre la recaída y el seguimiento en meses. La frecuencia de recaída aumenta si se agregan otros parámetros clínicos a la artritis (recaída conjunto).

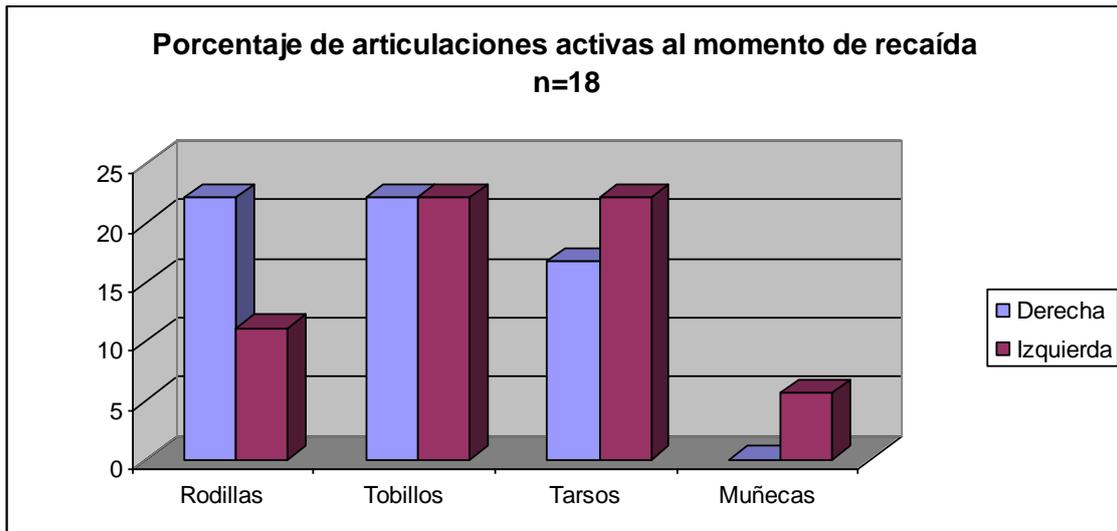
Tabla 3 Variables clínicas y tratamiento al momento de la recaída

		n=18
Articulaciones activas		1.2 (1.5)*
Entesitis periférica		3.2 (4)*
Entesitis axial		4.3 (5.3)*
Entesitis Total		7.6 (7.3)*
Rotación cervical promedio, cm		81 (17.2)*
Distancia occipucio pared, cm,		0
Expansión torácica, cm		5 (1.1)*
Schober modificado, cm		4.1 (1.3)*
Flexión lateral promedio, cm		15 (3.7)*
Distancia intermaleolar, cm		40 (11)*
ACR clase funcional		2.1 (.78)*
EVA edo de salud		6 (2.2)*
EVA edo de actividad		4.5 (2.9)*
HAQ		0.68 (.51)*
BASDAI puntaje*		6.2 (2.5)*
BASFI, puntaje*		4.7 (2.3)*
Uso de SSZ		14 (77.8)
Dosis SSZ		
1500mg/día		10 (71.4))
2000mg/día		3 (21.4)
1000mg/día		1 (7.1))
2500mg/día		0
Metotrexate	25mg/sem	1 (5.6)
Prednisona	25mg/dia	7 (38.9)
Uso de AINE		16 (88.9)
Indometacina		10 (38.5)
Ibuprofeno		1 (3.8)
Naproxen		3 (18.8)

*Se refiere a media (DE), **Se refiere mediana(rango)

Figura 1. Diseño del estudio con sus 2 fases: doble ciego y fase abierta, posteriormente se muestra el número total de pacientes que tuvieron seguimiento en el tiempo.





Gráfica 1 Se muestra el porcentaje de articulaciones activas (inflamadas e hipersensibles) al momento de la recaída.

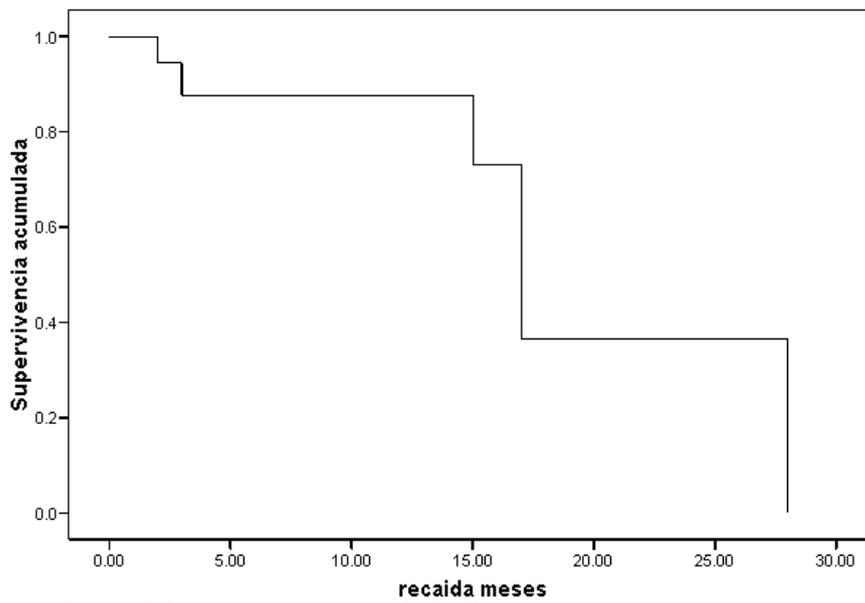


Figura 2 Modelo proporcional de Cox que muestra el porcentaje de pacientes libres de recaída (artritis) al seguimiento

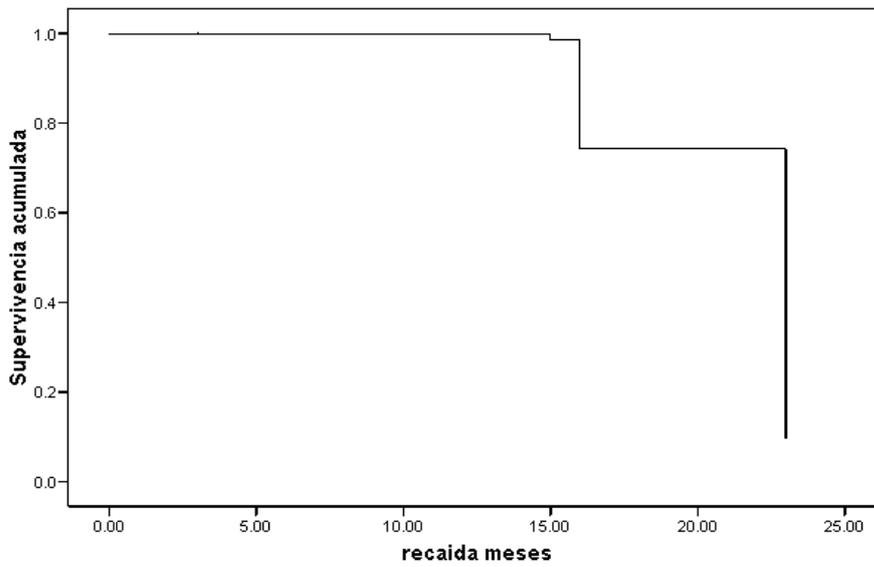


Figura 3 Modelo proporcional de Cox que muestra el porcentaje de pacientes libres de entesitis al seguimiento

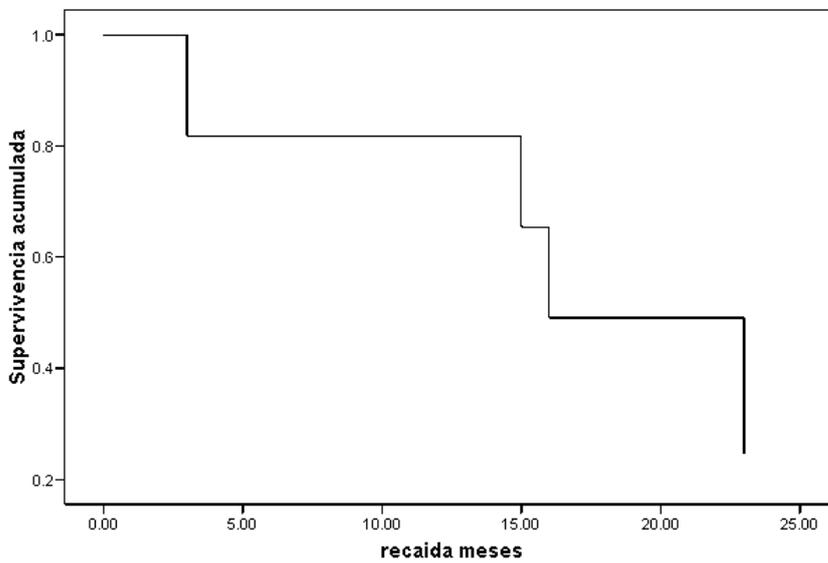


Figura 3 Modelo proporcional de Cox que muestra el porcentaje de pacientes libres de BASDAI > 4 al seguimiento