



FONDO NACIONAL
DE RECURSOS

Medicina Altamente Especializada

TRATAMIENTO DE ESPONDILOARTRITIS

Terapias con biológicos

Anti – Factor de Necrosis Tumoral

Realizada:	Octubre 2013
Primera actualización:	Diciembre 2015
Segunda actualización:	Julio 2016
Tercera actualización:	Octubre 2018



TRATAMIENTO DE ESPONDILOARTRITIS

Terapias con biológicos
Anti – Factor de necrosis tumoral

NORMATIVA DE COBERTURA
DEL FONDO NACIONAL DE RECURSOS



FONDO NACIONAL
DE RECURSOS

Realizada: Octubre 2013
Primera actualización: Diciembre 2015
Segunda actualización: Julio 2016
Tercera actualización: Octubre 2018

FNR – Normativa de Cobertura

TRATAMIENTO DE ESPONDILOARTRITIS - Terapias con biológicos Anti – Factor de necrosis tumoral

El documento se encuentra disponible en: www.fnr.gub.uy

La normativa incluye:

- Indicaciones con cobertura financiera por el Fondo Nacional de Recursos.

El Fondo Nacional de Recursos es un organismo público no estatal creado el 1 de diciembre de 1980 y regulado por la ley 16.343 de diciembre de 1992, que otorga cobertura financiera a procedimientos médicos altamente especializados y a medicamentos de alto costo, de demostrada efectividad, garantizando que los mismos sean accesibles en condiciones de calidad y eficiencia a personas radicadas en el país, con cobertura sanitaria por el Sistema Nacional Integrado de Salud y cuya situación se encuentre comprendida en la respectiva normativa.

Fondo Nacional de Recursos
18 de Julio 985, Galería Cristal 4to. Piso
Tel: 2901 4091 - Fax: 2902 0783
C.P. 11.100, Montevideo, Uruguay.
Email: fnr@fnr.gub.uy
www.fnr.gub.uy

**Técnico Asesor: Especialista en Reumatología y en Medicina Interna
Dra. Alicia Ramagli**

Fondo Nacional de Recursos, Octubre 2018. Este material puede ser reproducido total o parcialmente con fines de difusión, asistenciales y de capacitación. No se autoriza el uso comercial salvo autorización expresa del organismo.

Para citar esta normativa:

Fondo Nacional de Recursos (FNR): TRATAMIENTO DE ESPONDILOARTRITIS - Terapias con biológicos. Anti – Factor de necrosis tumoral. Montevideo, Uruguay – Fondo Nacional de Recursos, Montevideo. Octubre 2018



Contenido

1. INTRODUCCIÓN.....	6
Criterios de clasificación diagnóstica.....	7
2. TRATAMIENTO.....	9
Tratamiento no farmacológico.....	9
Tratamiento Farmacológico.....	9
EA a predominio axial, tratamiento farmacológico:.....	9
1° línea: AINES.....	9
2° línea: Terapia con Biológicos.....	9
Bloqueantes del Factor de Necrosis Tumoral (Anti – TNF).....	9
a) Adalimumab.....	9
b) Infliximab.....	9
c) Etanercept.....	10
d) Golimumab.....	10
Efectos adversos.....	10
EA a predominio periférico, tratamiento farmacológico:.....	10
1° línea AINES.....	10
2° línea FAMES:.....	10
3° línea: Terapia con Biológicos.....	11
3. INDICACIONES CON COBERTURA DEL FNR.....	12
Tratamiento de la EA con Anti - TNF,.....	12
Criterios de inclusión:.....	12
Criterios de exclusión:.....	12
Criterios a ser evaluados en forma individualizada.....	13
4. PROTOCOLOS DE TRATAMIENTO Y AJUSTES SEGÚN RESPUESTA.....	13
Protocolo inicial.....	13
Protocolo de mantenimiento una vez logrado el objetivo terapéutico.....	13
5. AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTOS.....	15
Evaluación técnica de las solicitudes.....	15
Requisitos del trámite de autorización.....	15
Documentación necesaria.....	15
Paraclínica necesaria para la autorización.....	16
6. SEGUIMIENTO Y CONTROL DE TRATAMIENTOS AUTORIZADOS.....	19
7. BIBLIOGRAFIA.....	20

1. INTRODUCCIÓN

En los últimos años, el Fondo Nacional de Recursos (FNR) ha iniciado un proceso de incorporación de medicamentos a su cobertura financiera, en determinadas condiciones que se establecieron en normativas correspondientes. Estas normativas de cobertura son revisadas periódicamente a efectos de adecuarlas a la evolución de la evidencia científica disponible, así como al contexto específico del sistema de salud de nuestro país.

La incorporación de medicamentos a un sistema de cobertura universal, como es el caso del FNR en Uruguay, requiere contar con estrategias bien definidas para el control de las indicaciones y la evaluación de los resultados. La aplicación de esas herramientas permite tomar decisiones fundamentadas, con parámetros objetivos para la cobertura y sostenibles a lo largo del tiempo. De esta forma se establece una relación estrecha entre la calidad, la equidad y la sustentabilidad.

Es fundamental que los médicos tratantes y las instituciones de asistencia conozcan y manejen este marco normativo en el que se basa la cobertura financiera del FNR. El correcto llenado de los formularios y el envío en tiempo y forma de los datos de seguimiento serán requisitos para el inicio y continuidad de los tratamientos.

El marco normativo para el Tratamiento de la Artritis Reumatoide, se elaboró según la metodología general establecida por el FNR que implica el asesoramiento de la Comisión Técnica Asesora, la consulta a expertos en el tema, una revisión bibliográfica de la evidencia disponible y de las recomendaciones nacionales e internacionales y la aprobación final por la Comisión Honoraria Administradora del FNR.

La legislación dispone que corresponda a la Comisión Honoraria Administradora fijar el listado de afecciones, técnicas y medicamentos que estarán bajo la cobertura financiera del FNR.

Para la inclusión de nuevas prestaciones, el mismo texto legal establece necesario el asesoramiento previo de una Comisión Técnica Asesora. La misma está integrada por representantes del Ministerio de Salud Pública, de la Facultad de Medicina, del Cuerpo Médico Nacional y del FNR.

Toda incorporación de medicamentos a la cobertura del FNR debe estar previamente incorporada al Formulario Terapéutico de Medicamentos (FTM)

Las Espondiloartritis (EA)

El grupo de las espondiloartritis comprende: espondilitis anquilopoyetica (EAA), artritis reactiva (ARe), espondilitis asociada con psoriasis y espondiloartritis asociada a EII (Crohn, CUC), EA indiferenciadas (EAI) y EA de inicio juvenil (EAJ). Son un grupo heterogéneo de enfermedades que comparten ciertas características en común: la asociación con el HLA B27, el compromiso articular periférico asimétrico, oligoarticular a predominio de MMII y la ocurrencia de sacroileitis, entesitis (inflamación en zona de inserción de tendones, fascias y ligamentos), dactilitis y uveítis.

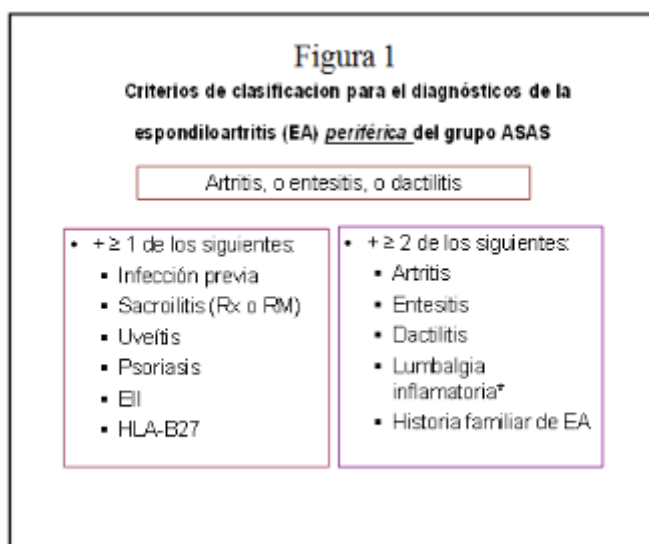
Estas enfermedades se caracterizan por provocar una inflamación crónica de las entesis y otras estructuras con tendencia a producir anquilosis ósea.

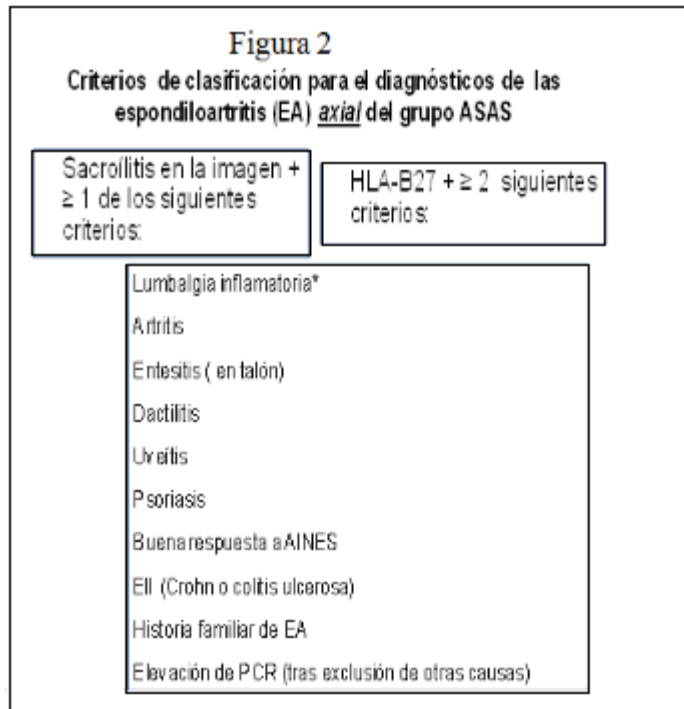
Por otro lado cada una de las EA tiene sus peculiaridades, que hace que las consideremos como entidades específicas con un tratamiento y seguimiento también adaptado a sus características específicas.

La prevalencia varía según los estudios entre 0.1 y 2.5 % de la población mundial, en nuestro medio no tenemos estudios locales al respecto. Se trata de un grupo de patologías que afecta a pacientes jóvenes con inicio antes de los 45 años.

Criterios de clasificación diagnóstica

- Se recomiendan los criterios diagnósticos del grupo ASAS (Ankylosing Spondylitis Assessment Study), y se clasifican en formas con afectación predominantemente axial o periférica (figuras 1 y 2)
- Para la Artritis psoriásica se aplican criterios diagnosticos según criterios de CASPAR.





*Lumbalgia inflamatoria en paciente con dolor lumbar crónico (>3 meses) si se cumplen al menos 4 de :
 1) edad de inicio < 40 años; 2) inicio insidioso; 3) mejoría con el ejercicio; 4) no mejoría con reposo; 5) dolor nocturno (que mejora al levantarse)

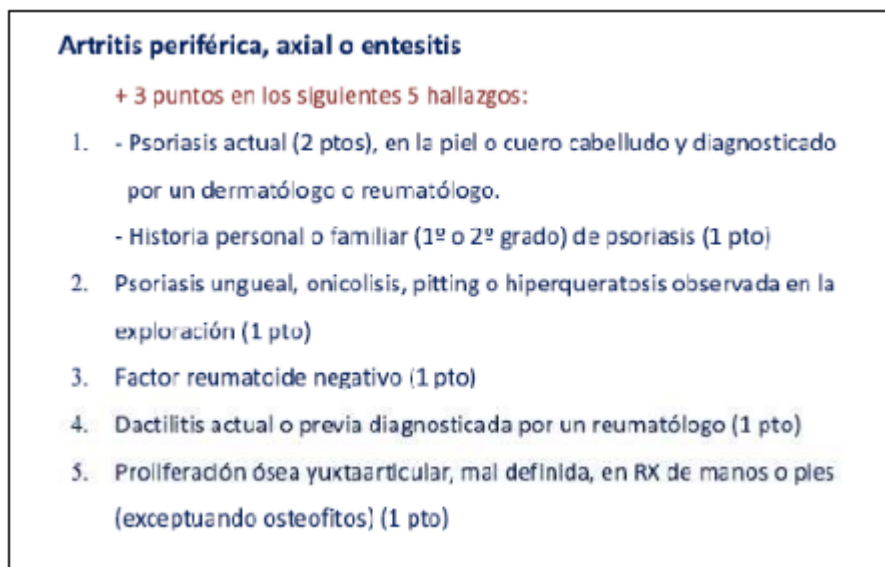


Figura 3. Criterios CASPAR para clasificación de la Artritis Psoriasica.

2. TRATAMIENTO

El tratamiento de la espondiloartritis debe ser integral, ajustado a la forma clínica (predominio axial, periférico o ambos).y dividiéndose a los efectos prácticos en: no farmacológico y farmacológico.

Tratamiento no farmacológico

Consiste en educación del paciente y la familia, dieta equilibrada y combinación de actividad física adecuada. Se destaca la importancia de la continuidad del tratamiento como coadyuvante al tratamiento farmacológico implementado con el fin de optimizar los resultados terapéuticos.

Tratamiento Farmacológico

EA a predominio axial, tratamiento farmacológico:

1° línea: AINEs

- A dosis máximas recomendadas o toleradas por lo menos de 2 a 4 semanas. Si no se obtiene beneficio con un AINE cambiar por otro y re-evaluar.

2° línea: Terapia con Biológicos

Bloqueantes del Factor de Necrosis Tumoral (Anti – TNF).

Son eficaces en el control de los síntomas y en el mejoramiento de la calidad de vida. Los fármacos actualmente disponibles en nuestro medio son:

a) Adalimumab

Ac. Monoclonal humano anti-TNF. Se une al TNF impidiendo su unión a los receptores p55 y p75.

b) Infliximab

Ac. Monoclonal quimérico (1 porción murina y 1 humana) anti TNF. Se une específicamente al TNF de transmembrana y al soluble bloqueando su acción.

c) **Etanercept**

Es una proteína humana dimérica (compuesta por el receptor p75 del factor de necrosis tumoral y la porción Fc de la IgG1 humana,) que se une al TNF α y lo inactiva.

d) **Golimumab**

Ac Monoclonal humano. Forma complejos estables con las dos formas bioactivas del TNF α humano, la soluble y la transmembranosa, impidiendo así la unión del TNF α a sus receptores.

Efectos adversos

Los más importantes son:

- Infección por gérmenes oportunistas o comunes, especialmente el BK (primario o reactivación)
- Desarrollo de un síndrome lupus-símil u otros tipos de reacciones inmunológicas por autoanticuerpos.
- Desórdenes desmielinizantes.
- Descompensación cardio-vascular en pacientes de riesgo.
- Riesgo aumentado de desarrollo de linfomas (especialmente no Hodgkin).

En aquellos pacientes con antecedentes de TBC o con riesgo de desarrollar TBC se debe realizar el monitoreo y la profilaxis de acuerdo a pautas de la Comisión honoraria para la lucha antituberculosa.

La monitorización del tratamiento es fundamentalmente clínica, los exámenes de laboratorio se realizarán cada 2-3 semanas al inicio del tratamiento y luego cada 3-4 meses.

EA a predominio periférico, tratamiento farmacológico:

1° línea AINES

- A dosis máximas recomendadas o toleradas por lo menos de 2 a 4 semanas. Si no se obtiene beneficio con un AINE cambiar por otro y re-evaluar.

2° línea FAMES:

- En EA periférica el tratamiento que ha demostrado beneficio, es la Sulfazalacina. Además han demostrado beneficio en la artritis psoriásica el

Metotrexate, Leflunomida o Ciclosporina. Los mismos pueden hacerse sucesivos si no hay respuesta con uno; adaptados en cada forma en particular.

- Infiltraciones con corticoides (a nivel articular y/o entésico)

3º línea: Terapia con Biológicos

- **Bloqueantes del Factor de Necrosis Tumoral (Anti – TNF).** Son eficaces en el control de los síntomas y en el mejoramiento de la calidad de vida. Los fármacos actualmente disponibles en nuestro medio son:
 - a) Adalimumab: Ac. Monoclonal humano anti-TNF. Se une al TNF impidiendo su unión a los receptores p55 y p75..
 - b) Infliximab: Ac. Monoclonal quimérico (1 porción murina y 1 humana) anti TNF. Se une específicamente al TNF de transmembrana y al soluble bloqueando su acción.
 - c) Etanercept: es un receptor soluble dimérico del TNF que se une al TNF α y lo inactiva.
 - d) Golimumab: Ac Monoclonal humano. Forma complejos estables con las dos formas bioactivas del TNF humano, la soluble y la transmembranosa, impidiendo así la unión del TNF α a sus receptores.

3. INDICACIONES CON COBERTURA DEL FNR

La cobertura financiera del Fondo Nacional de Recursos para el tratamiento de la EA comprende el tratamiento con medicamentos biológicos Anti – TNF.

Tratamiento de la EA con Anti - TNF,

El tratamiento de la espondiloartritis con Anti – TNF será cubierto cuando se cumplen todos los criterios que se detallan a continuación:

Criterios de inclusión:

- Diagnóstico de EA, de más de 6 meses, según criterios de ASAS.
- Enfermedad con actividad bajo tratamiento, evaluada por BASDAI (≥ 4) y ASDAS (≥ 3.5) en 2 evaluaciones separadas. Al menos luego de tratamiento con 2 AINES sucesivos en (4 semanas cada uno de ellos) 3 meses (formas axiales). En las formas periféricas, luego de tratamiento óptimo con FAMEs, mínimo de 12 semanas.
- Adherencia a tratamientos previos documentada en historia clínica.

Criterios de exclusión:

- Infección activa de etiología viral, bacteriana específica (BK) o inespecífica.
- Presencia o antecedente de neuritis óptica u otras enfermedades desmielinizantes.
- Antecedentes de infección severa en el último año (Ej.: sepsis, endocarditis, artritis séptica, etc.).
- Enfermedades psiquiátricas severas, droga – dependencia con evaluación psicológica negativa previa acerca de posibilidades de adhesión al tratamiento.
- Pacientes con niveles de Hb inferior a 8.5, glóbulos blancos menor a 3000/ml o neutrófilos menor a 1500 o plaquetas menor a 100.000; previo al inicio de protocolo de tratamiento.
- Pacientes con enfermedad crónica mal controlada (hepática, renal, cardíaca, pulmonar u otra) y/o con mala expectativa de vida por su enfermedad reumatológica u otra afección.
- Enfermedad oncológica sin criterios de curación.

Criterios a ser evaluados en forma individualizada

- Paciente que al inicio de la cobertura están bajo tratamiento con Anti – TNF y/o no cumplan todos los criterios de inclusión
- Existencia de compromiso extra-articular severo (Ej.: uveítis)

4. PROTOCOLOS DE TRATAMIENTO Y AJUSTES SEGÚN RESPUESTA.

Objetivo Terapéutico: remisión o mínima actividad de enfermedad.

Protocolo inicial

- Adalimumab 40 mg/ cada 2 semanas, s/c.
- Infliximab 5 mg/Kg a las semanas 0; 2 y 6; seguido de mantenimiento cada 8 semanas.
- Etanercept 50 mg semanal, s/c.
- Golimumab 50 mg una vez al mes, el mismo día de cada mes, s/c.

Protocolo de mantenimiento una vez logrado el objetivo terapéutico

- En los pacientes que logren el objetivo terapéutico en la semana 24 y permanecen en el mismo a las 48 semanas manteniendo terapias de asociación en dosis plenas (en particular FAMES no biológicos en EA), es posible aumentar el intervalo interdosis del biológico (*) con control mensual estricto y monitoreando evolución según clinimetría, repercusión funcional y calidad de vida.

Considerar la opción de:

- Adalimumab: 40 mg/ cada 3 semanas, s/c.
 - Infliximab cada 10 semanas, i/v o disminuir dosis (EA 3mg/Kg mg/kg).
 - Etanercept 50 mg/ cada 10 días, s/c o 25 mg/semanal s/c (opción del médico tratante).
 - Golimumab 50 mg/cada 6 semanas
-
- Si el paciente se mantiene dentro del objetivo terapéutico propuesto a los 12 meses es posible aumentar aún más el intervalo interdosis del biológico (*) con

control mensual estricto y monitoreando la evolución según clinimetría, repercusión funcional y calidad de vida.

Considerar la opción de:

- Adalimumab cada 4 semanas, s/c.
- Infliximab cada 12 semanas, i/v o disminuir dosis.
- Etanercept 50 mg/cada 15 días, o 25 mg/cada 10 días; s/c
- Golimumab 50 mg/ cada 8 semanas.

(*) El paciente bajo tratamiento con biológicos luego de iniciado el período de aumento de intervalo interdosis o suspensión, en cualquier momento si presenta aumento de actividad de su enfermedad, luego de descartadas todas las causas intercurrentes y optimizado todos los aspectos del tratamiento podrá volver a retomar tratamiento en dosis y frecuencias en las que demostró efectividad mantenida.



5. AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTOS

Además del diagnóstico de EA, en todos los pacientes se tomará en cuenta una valoración integral que incluya edad, co-morbilidades, calidad de vida y pronóstico, de tal manera que de la evaluación surja una expectativa de vida razonable.

Las complicaciones o efectos colaterales derivadas del tratamiento deberán ser resueltas por la institución en la cual se asiste el paciente.

Evaluación técnica de las solicitudes

La autorización de tratamientos por parte del FNR se hará basándose en la evaluación técnica de las solicitudes, requiriéndose para ello el envío de la documentación que se especifica más adelante

Requisitos del trámite de autorización

Envío de la solicitud

Las solicitudes de tratamiento de EA, serán enviadas al FNR, en donde se estudiará la pertinencia de la indicación en función de la presente normativa, verificándose además el cumplimiento de los aspectos administrativos necesarios para dar curso a la misma

Indicación

La indicación del tratamiento de la EA constituye una etapa indisoluble del tratamiento integral del paciente, en consecuencia es responsabilidad directa del médico tratante y de la institución asistencial que da cobertura al paciente.

El formulario de solicitud debe ser firmado por el médico tratante, identificado con su número de caja profesional.

Documentación necesaria

- Fotocopia de Cédula de Identidad del paciente
- Formulario de inicio de trámite.

El formulario de inicio de trámite es un formulario preimpreso, cuyo modelo es aportado por el FNR y en donde deben ser llenados los datos

identificatorios del paciente y de contacto, datos del referente, datos del prestador de salud, prestación solicitada.

- Hoja de consentimiento informado.

El trámite de solicitud debe acompañarse del consentimiento informado del paciente a los efectos de la realización del acto médico. Este consentimiento será recabado por el médico tratante en un modelo de consentimiento aportado por el FNR. Deberá constar en el mismo la firma del médico y del paciente. Para el caso de pacientes menores de edad o incapaces, el consentimiento será firmado por sus padres, tutores o curadores.

- Formulario de Solicitud de Tratamiento.

Los datos médicos que justifican la indicación del tratamiento deben ser recogidos en el Formulario de Solicitud. Se trata de un modelo aportado por el FNR y que contiene datos sobre las condiciones del paciente y la patología de la cual surge la indicación del tratamiento solicitado. El FNR registrará en su base de datos la información de este formulario por lo cual es imprescindible registrar en forma completa todos los ítems consignados en los casilleros correspondientes. Cualquier omisión en su llenado será causal de devolución de la solicitud.

- Historia Clínica.

Resumen de historia clínica que debe ser completa y claramente legible, destacando los principales hechos clínicos y la evolución, de tal manera que de su lectura y análisis resulten claramente los motivos de la indicación.

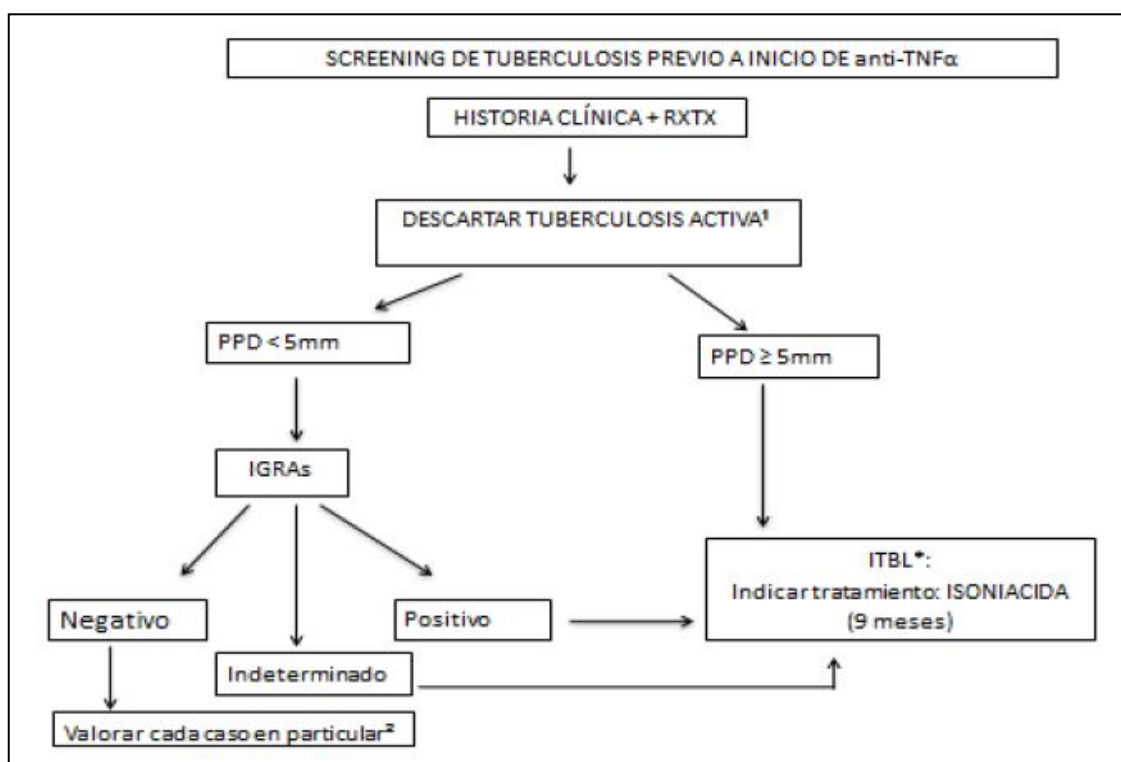
El envío de este resumen de historia clínica es indispensable, ya que la información que se aporta en un formulario precodificado (altamente funcional a los efectos de registro) es necesariamente parcial y en ocasiones no refleja cabalmente la situación del paciente.

Paraclínica necesaria para la autorización

Es indispensable que al paciente se le hayan realizado los siguientes estudios, que deberán ser enviados al FNR: (los exámenes deben ser actuales, aceptando en caso de los estudios radiológicos un plazo de 12 meses).

- Rx de sacroilíaca, columna y articulaciones afectadas.
- RNM con secuencia stir de sacroilíacas.

- HLAB27.
 - Consulta con fisiatra, con plan de rehabilitación, periodicidad, adherencia y tiempo en seguimiento.
 - Autoanticuerpos (con titulación): Factor reumatoideo, antifosfolípidos.
 - VES y PCR cuantificada.
 - PEF.
 - Glicemia
 - Perfil Lipídico.
 - Hemograma completo.
 - Funcional y enzimograma hepático completo.
 - Azoemia, Creatininemia, Ionograma con calcemia.
 - Rx de tórax.
- **Despistaje de TBC latente y quimioprofilaxis:**



Adaptado de: "Guía Nacional para el manejo de la tuberculosis en situaciones especiales. 2017. CHLA

- ECG.
- Ecocardiograma con determinación de FEVI y evaluación de aparato valvular.
- Serología para HIV, hepatitis B,C y CMV en pacientes expuestos y Varicela-Zoster en pacientes no vacunados y sin antecedentes de infección
- Serología para Chagas, a efectos de evaluación pre – tratamiento con biológicos, positividad no contraindica ni es indicación de profilaxis, pero permite ante elementos sugestivos de reactivación la rápida sospecha y conducta consecuente (existen reportes en la región de reactivación con el uso de Anti – TNF.)
- Test de embarazo.
- Certificado de vacunación contra la gripe, neumococo y hepatitis B.
- Examen de orina y urocultivo.
- PSA (varones mayores de 40 años).
- Mamografía y valoración ginecológica.

Quedará a criterio del FNR la necesidad de solicitar actualizar y/o ampliar los estudios paraclínicos.

En caso que surja la necesidad de ampliar información respecto a la situación clínica y a la evolución, el FNR podrá recabar información con el médico tratante, con el paciente o con la institución de origen.

6. SEGUIMIENTO Y CONTROL DE TRATAMIENTOS AUTORIZADOS

1. Autorizado el tratamiento solicitado en las condiciones establecidas, el FNR emitirá autorización a la Institución de origen del paciente, en base a la cual se entregará la dosis de tratamiento autorizada, a través de los mecanismos que considere pertinentes. Concomitantemente se podrá contactar al paciente para ser evaluado en el FNR.
2. Para la continuación del tratamiento autorizado, la institución de origen del paciente deberá ingresar en formulario on – line la solicitud de dosis posteriores para el próximo mes a través del Sistema María, teniendo la obligación de declarar las complicaciones que presenta al paciente, así como eventos adversos que lleven a la discontinuación del tratamiento.
3. El seguimiento y evaluación de respuesta de los tratamientos autorizados, se realizará a través de controles incluidos en el formulario on-line mensual, con la periodicidad que corresponda (clínica cada 3 meses, imagenología anual).
4. Criterios de suspensión del tratamiento.
 - Persistencia de actividad bajo tratamiento, luego de tratamiento óptimo, con rotación de Anti - TNF.
 - Intolerancia o toxicidad al tratamiento.
5. El FNR podrá implementar actividades de auditoría, seguimiento y control técnico – administrativo de este tratamiento al igual que de los actos que financia, incluyendo consultas directas a los pacientes tratados, control de historias clínicas y otras que entienda pertinentes para el cumplimiento de sus fines.
6. Todos los formularios referidos en la presente normativa se encuentran disponibles en la página web del FNR www.fnr.gub.uy

Las Instituciones que no cumplan con el envío de la información requerida en esta normativa, podrán quedar excluidas de nuevos tratamientos hasta tanto no regularicen la información pendiente.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Castro Villegas M del C, Escudero Contreras A, Miranda García MD, Collantes Estévez E. ¿Cómo optimizar la terapia antiTNFalfa en las espondiloartritis? *Reumatol Clínica* [Internet]. 2012 Mar;8, Supplement 1:26–31. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1699258X12000307>
2. Espoguia Group. *Espoguia. Clinical guidelines for patients with spondyloarthritis*. Madrid: Spanish Society of Rheumatology; 2010. 289 p. [1104 references]
3. Juanola Roura X, Zarco Montejó P, Sanz Sanz J, Muñoz Fernández S, Mulero Mendoza J, Linares Ferrando LF, et al. Consensus Statement of the Spanish Society of Rheumatology on the management of biologic therapies in spondyloarthritis except for psoriatic arthritis. *Reumatol Clin*. 2011; 7(2):113–123.
4. Marengo MF, Schneeberger EE, Collado MV, Antonio J, Cocco M. Incapacidad laboral en pacientes con espondilitis anquilosante : puntos de corte y capacidad de discriminación de los principales cuestionarios de autoevaluación *Rev. argent. reumatol*; 21(2): 40-44, 2010. graf.
5. Mengarelli C, López A, Pichón-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A, Ciapponi A. Etanercept, Adalimumab, Infliximab y Golimumab para el tratamiento de Artritis Idiopática Juvenil. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 302, Buenos Aires, Argentina. Abril de 2013.
6. National Horizon Scanning Centre Research - National Institute for Health Research and Clinical Excellence. Adalimumab (Humira) for axial spondyloarthritis – second line. May 2011.
7. National Institute for Health and Clinical Excellence. Adalimumab, etanercept and infliximab for ankylosing spondylitis. Technology appraisal TA143. London: NICE; May 2008
8. Ruiz-Villaverde G, Sa D, Mari G, Villaverde-gutie C, Ruiz-villaverde R, Ocan F. Nivel funcional y calidad de vida en espondilitis anquilosante. Estudio piloto tras 16 semanas de tratamiento anti-TNF. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2010; 45(6):331–334.
9. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X et al. The assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS) Handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2009;68:ii1-ii44.
10. Smolen JS, Braun J, Dougados M, Emery P, Fitzgerald O, Helliwell P, et al. Treating spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. England; 2014 Jan; 73(1):6–16.
11. Smolen JS, Braun J, Dougados M, Emery P, Fitzgerald O, Helliwell P, et al. Treating spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and psoriatic

- arthritis, to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis. England*; 2014 Jan; 73(1):6–16.
12. Sociedad Española de Reumatología. Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de los pacientes con Espondiloartritis. Disponible en: <http://www.ser.es/espoguia>. Último acceso Diciembre 2015.
 13. T Yu D, Sieper J, Romain P L, Undifferentiated spondyloarthritis, including peripheral and non-radiographic axial spondyloarthritis. UpToDate, Inc. 2013
 14. van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, Sieper J, Dijkmans BAC, Braun J, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum. United States*; 2006 Jul; 54(7):2136–46.
 15. Ward MM, Deodhar A, Akl EA, Lui A, Ermann J, Gensler LS, et al. American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network 2015 Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ)*. 2015 Sep;

