

Espondilitis anquilosante y espondiloartritis axiales

Cristina Fernández Carballido⁽¹⁾, Raquel Martín Domenech⁽¹⁾, A. San Martín⁽¹⁾, Pilar Bernabeu⁽²⁾.

⁽¹⁾Hospital General de Elda Virgen de la Salud.

⁽²⁾Hospital Universitario De San Juan. Alicante.

DEFINICIÓN

Los términos *espondiloartropatía* y *espondiloartritis* (EsA) designan genéricamente un grupo de enfermedades que se caracterizan por inflamación de las articulaciones del raquis y de las extremidades, que incluyen la Espondilitis Anquilosante (EA), las artritis reactivas (ARe), las artritis asociadas a las enfermedades inflamatorias intestinales (AEII), la Artritis Psoriásica (APs), las espondiloartritis indiferenciadas (ESI) y la EA de inicio juvenil (EAJ), si bien muchos autores piensan que el término *espondiloartritis* refleja mejor la naturaleza inflamatoria (tanto espinal como periférica) de este grupo de enfermedades, y actualmente es el más utilizado.

Este grupo heterogéneo de enfermedades comparte ciertas características que

las diferencian de otras: 1) agregación familiar, 2) mecanismos patogénicos, 3) asociación con el HLAB27 y con infecciones gastrointestinales o genitourinarias, 4) la característica afectación de las entesis (tanto en articulaciones periféricas como en la columna vertebral) y 5) síntomas y signos tanto articulares como extra-articulares.

Se caracterizan por provocar inflamación crónica de las entesis y otras estructuras y por la tendencia a producir anquilosis ósea. Los signos clínicos más típicos y frecuentes son las sacroileitis, entesitis, uveitis anterior (iritis), oligoartritis, psoriasis e inflamación intestinal. Pueden aparecer otros síntomas y signos, en general menos frecuentes. Por otro lado, cada una de las espondiloartritis tiene sus peculiaridades, que hace que las consideremos como entidades específicas⁽¹⁾.

La espondilitis anquilosante (EA) es la enfermedad más frecuente y característica del grupo de las EsA, representando el 61% del total en el registro REGISPONSER⁽²⁾, y la que más estrechamente se relaciona con el HLAB27, de la que nos ocuparemos fundamentalmente en este capítulo. Es una enfermedad inflamatoria sistémica crónica, de etiología desconocida, que afecta primariamente al esqueleto axial (articulaciones sacroilíacas y columna vertebral) y las entesis.

El proceso inflamatorio puede provocar una osificación condral, que a su vez conduce, en estadios avanzados, a la anquilosis hasta en un 30% de los pacientes. Menos frecuente es la afectación de articulaciones periféricas, en especial de las articulaciones de miembros inferiores como las caderas, rodillas y pies, o las manifestaciones extraarticulares, como la uveitis.

IMPORTANCIA DE LAS ESPONDILOARTRITIS

Las espondiloartritis tienen un impacto sociosanitario importante. Su prevalencia varía de unos estudios a otros oscilando entre el 0,1 y 2,5%, con diferencias según la raza y el ámbito geográfico, la prevalencia de HLAB27 en la población estudiada, los criterios de selección y de diagnóstico empleados⁽³⁻¹³⁾.

En Europa, la prevalencia de la EA se sitúa en torno a un 0,3-1,8%^(13,14), lo que supone al menos medio millón de pacientes con EA en España. No disponemos de excesiva información sobre la incidencia de las EsA, que la estima desde 0,84 a 77 casos por 100.000 habitantes/año⁽¹⁰⁻¹⁵⁾ con una incidencia de la EA (ajustada por sexo y edad), que varía desde 0,3 a 7,3 casos/100.000 habitantes/año^(10,16-17). La incidencia anual estimada en España, calculada en el estudio *ESPIDEP*, es de 62,5 casos por 100.000⁽¹⁸⁾.

Pero la importancia de estas enfermedades no viene dada únicamente por su incidencia o prevalencia, sino por su impacto en el individuo, en la sociedad y en el sistema sociosanitario.

En el individuo, el impacto en la calidad de vida puede ser muy negativo, ya que el dolor y limitación funcional afectan tanto a la esfera física como psicológica o incluso sexual, con repercusiones en los planos sociolaboral y socioafectivo del paciente. Desde un punto de vista socioeconómico, según el *Estudio Nacional de Validación de Espondiloartropatías*, éstas representan el 13% de los pacientes en los servicios de Reumatología españoles⁽¹⁹⁾ y el coste total medio (incluyendo costes directos e indirectos) de la EA en

España se ha estimado en aproximadamente 7.920 € por paciente al año⁽²⁰⁾ siendo 75.000€ en los casos de mala evolución o enfermedad grave⁽²¹⁾. Un número considerable de pacientes con espondiloartritis desarrollan una enfermedad discapacitante, con deterioro de su capacidad funcional y calidad de vida⁽²²⁾, ya desde el inicio de la enfermedad⁽²³⁾, dando lugar a la pérdida de la capacidad productiva⁽²⁴⁾. Así, la EA, enfermedad paradigma del grupo, comporta una pérdida de trabajo anual medio de 62 días por paciente⁽¹⁹⁾ y lleva al 20% de los pacientes a cambiar de profesión y a otro 20% a la invalidez permanente⁽²⁴⁾.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

1. ARTICULARES

La EA suele iniciarse en la tercera década de la vida, con un pico máximo alrededor de los 25 años. Su principal manifestación clínica se produce nivel del esqueleto axial, donde puede afectar cualquiera de los segmentos vertebrales, tórax y pelvis. La artritis periférica, dactilitis y la entesitis completan el cuadro clínico articular de la enfermedad⁽²⁵⁾.

Afectación Axial

Dolor lumbar inflamatorio

El dolor lumbar inflamatorio (DLI) es la primera manifestación clínica de la EA hasta en el 75 % de los pacientes. Tiende a ser un dolor de inicio insidioso, que mejora con el ejercicio físico y la toma de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). Por el contrario, no cede con el reposo e interfiere en la mayoría de los casos con el descanso nocturno, despertando al paciente de madrugada en ocasiones. Recientemente se han publicado los criterios de dolor lumbar inflamatorio del grupo ASAS (*Assessment of Spondyloarthritis International Society*) (tabla 1) utilizados en la clasificación de espondiloartritis de predominio axial. Estos criterios presentan una alta sensibilidad (77%) y especificidad (91%) respecto al dolor inflamatorio, en comparación con los utilizados previamente de Calin (1977) (tabla 2) y de Berlín (2006) (tabla 3)^(26,27,28). El dolor inflamatorio puede cursar típicamente con periodos de exacerbación y remisión. La rigidez vertebral matutina también es característica en el momento del diagnóstico.

A medida que la enfermedad progresa se puede producir afectación de los segmentos dorsal y cervical, presentándose este último como: dolor occipital, descrito entre el 2-20% de los pacientes, por afectación atloaxoidea, o disminución de movilidad y dolor por afectación de C2 a C5⁽²⁹⁾.

Tabla 1: ***Dolor lumbar inflamatorio (DLI) según criterios ASAS***

- Edad de inicio inferior a 40 años
- Comienzo insidioso
- Mejoría con el ejercicio
- No mejoría con el reposo
- Dolor nocturno (que mejora al levantarse)

Debe cumplir al menos 4 de los 5 parámetros en pacientes con dolor crónico (más de 3 meses de evolución)

Tabla 2: ***Criterios de Calin de dolor lumbar inflamatorio (DLI)***

- Edad de inicio menor de 40 años
- Dolor lumbar superior a 3 meses
- Inicio insidioso
- Asociación con rigidez matutina
- Mejoría con el ejercicio

Debe cumplir al menos 4 de los 5 parámetros

Tabla 3: ***Dolor lumbar inflamatorio (DLI) según criterios ASAS***

- Rigidez matutina superior a 30 minutos
- Mejoría con el ejercicio pero no con el reposo
- Despertar en segunda mitad de la noche por el dolor lumbar
- Dolor alternante glúteo

Debe cumplir al menos 2 de los 4 parámetros (pacientes con dolor superior a 3 meses)

El curso de la enfermedad es variable de un paciente a otro. Sin tratamiento, la tendencia es a una limitación permanente de la movilidad de la columna lumbar con atrofia de la musculatura paravertebral, progresión hacia región dorsal y torácica con una cifosis armónica e incremento de la flexión del cuello, produciendo el fenotipo propio de estos pacientes.

Síndrome sacroilíaco

La sacroileitis clínica o síndrome sacroilíaco es una de las presentaciones características de la EA en su inicio. Se presenta como un dolor en cuadrante anterosuperior glúteo que simula una ciática al irradiarse por cara posterior del muslo, pudiéndose también irradiar a trocánteres o crestas ilíacas. Su ritmo es inflamatorio y aunque al inicio puede

ser unilateral y alternante, con el tiempo se vuelve bilateral y persistente⁽³⁰⁾.

Dolor torácico

El dolor torácico es un síntoma frecuente entre estos pacientes. El motivo es la afectación de las articulaciones condroesternales, esternoclaviculares o manubrio esternal. Puede ser unilateral y acompañarse de dolor, crepitación y tumefacción, que motiva en algunos casos, la realización de pruebas complementarias para establecer un diagnóstico diferencial con otros procesos, como tumores, infecciones, etc⁽³¹⁾.

Artritis Periférica

La presencia de artritis periférica en la EA es habitual, pudiendo ser la manifestación inicial y prece-der en años al resto de la sintomatología. La afectación, oligoarticular y asimétrica, predomina en miembros inferiores (cadera, rodillas, tarso y metatarsianos), hombros y, de forma excepcional, afecta articulaciones de las manos sin producir deformidad⁽³²⁾.

La cadera se ve implicada en un 40 % de los casos, suele ser bilateral, y se presenta por lo general en pacientes jóvenes con formas más graves de la enfermedad⁽³³⁾. Las rodillas y articulaciones del pie pueden presentar una sinovitis indistinguible de otras patologías inflamatorias.

Por el contrario los hombros se ven afectados en pacientes con EA de inicio más tardío, de manera bilateral y simétrica, con limitación marcada de la movilidad en antepulsión del hombro y en menor grado de la abducción. La acromioclavicular puede verse afectada de forma unilateral⁽³²⁾.

La dactilitis, como expresión de la inflamación en tendones, se puede producir aunque es más frecuente en otras EsA, como psoriásica o reactivas.

Entesitis

Es un hallazgo característico de las EsA. La frecuencia de entesitis periférica en EA se encuentra entre el 25-58% de pacientes⁽³⁴⁾. El dolor a la palpación de las zonas afectadas es el síntoma principal. La localización más característica es la inserción calcánea del tendón de Aquiles y de la fascia plantar⁽³⁵⁾. La talalgia en ocasiones es la primera manifestación de la enfermedad y puede llegar a ser invalidante y con refractaria a los tratamientos habituales.

Otras localizaciones pueden ser: la inserción patelar del cuádriceps femoral, tendón rotuliano, inserción del tendón peroneo y del tibial posterior, trocánteres, tuberosidad isquiática y espinas ilíacas. La exploración de las entesis es fundamental

en estos pacientes así como el diagnóstico diferencial con otras patologías^(36,38). Al explorar las entesis se recomienda seguir algunos de los índices ecográficos validados en la EA (MASES, Berlín) siendo sencillos de realizar y con una buena especificidad y sensibilidad.

2. EXTRAARTICULARES

El grupo ASAS divide estas manifestaciones en aquellas “asociadas al término”, entre las que se encuentran las oculares, cutáneas, intestinales y urogenitales y las “no asociadas al término”, que engloban todas las demás. Mientras que las primeras son frecuentes, aparecen en cualquier momento de la evolución, reflejan actividad de la enfermedad y responden al tratamiento de la misma, las “no asociadas al término” son poco frecuentes (al menos sus formas clínicamente relevantes), suelen aparecer en enfermos de larga evolución, no tienen porqué relacionarse con la presencia de actividad inflamatoria y no suelen responder (aunque, como veremos hay excepciones) al tratamiento dirigido a la enfermedad articular. En estas últimas se incluyen manifestaciones cardíacas, pulmonares, neurológicas, renales y otras.

Manifestaciones “asociadas al término”

Oculares

La manifestación más frecuente es la *uveítis*, que consiste en la inflamación de la úvea. Si se trata de una uveítis anterior, como veremos la más frecuente y característica de las EsA, se denomina también *iritis*. Cuando los cuerpos ciliares adyacentes están también inflamados se denomina *iridociclitis*.

La incidencia de la uveítis en población general se ha cifrado en 52 casos por 100.000 habitantes/año y su prevalencia en un 0,1%⁽³⁹⁾, apareciendo en los pacientes con EA hasta en el 40% de los casos⁽⁴⁰⁾.

Como hemos comentado la uveítis más frecuente en pacientes con espondiloartritis es la uveítis anterior. Además suele ser aguda, unilateral y recidivante. Constituye la manifestación extraarticular más frecuente de la EA, apareciendo en el 25-40% de los pacientes. Las recidivas son características y frecuentes, y puede dar lugar a reducción de la agudeza visual hasta en un 4% de los casos. Se presenta como dolor ocular unilateral, fotofobia y visión borrosa y ante este cuadro el paciente debe ser valorado por un oftalmólogo para verificar el diagnóstico. Como ésta puede ser el primer problema en aparecer en el curso de la enfermedad debe alertar al médico ante la posibilidad de una EA, ya que aproximadamente el 50% de los pacientes con uve-

ítis anteriores unilaterales recidivantes tienen EsA. Por ello, *ESPOGUIA* recomienda la colaboración interdisciplinaria entre oftalmólogos y reumatólogos, preferiblemente de forma conjunta en unidades de uveítis para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes con espondiloartritis y uveítis [NE 5 D, GR 86,7%]⁽¹⁾. No existe correlación entre la actividad o gravedad de la enfermedad ocular y la de la afectación articular, aunque parece que sean más frecuentes en los pacientes con artritis periférica⁽⁴¹⁾. La prevalencia de uveítis aumenta con la duración de la enfermedad y es mayor en los pacientes con HLA B27, con una OR (*odds ratio*) en este caso de 4,2⁽⁴²⁾.

Es importante señalar la asociación de las uveítis anteriores agudas (UAA) con el HLAB27. Su prevalencia en la población general occidental es de un 8-10%, mientras que en pacientes con UAA es aproximadamente un 50% y hasta un 90% en los pacientes con EA. Los pacientes con HLA-B27 tienen una probabilidad de 1-2% a lo largo de toda la vida de desarrollar uveítis, que aumenta hasta más de 40% para los pacientes con EA y EA⁽⁴³⁾. Por otra parte el HLA-B27 puede considerarse un marcador pronóstico, ya que se asocia a una mayor frecuencia de brotes y complicaciones oculares, que aparecen hasta en un 65% de los casos: sinequias posteriores, cataratas, glaucoma, cronificaciones y edema macular quístico (EMQ), que es la principal causa de pérdida visual.

ESPOGUIA recomienda considerar las UAA una urgencia médica, por lo que se debe valorar e iniciar el tratamiento precozmente, para el control sintomático y minimizar el riesgo de complicaciones⁽¹⁾. Tratadas adecuadamente y precozmente con esteroides tópicos y midriáticos los episodios remiten en 2-3 meses a lo sumo, pero las recidivas son frecuentes. En general de buen pronóstico, comparadas con otras formas de uveítis, puede, sin embargo, causar discapacidad cuando las recidivas son frecuentes y pueden aparecer cataratas y glaucoma, que se asocian con la presencia de sinequias posteriores, aumento de la presión intraocular y edema macular quístico, en pocos casos dan lugar a alteraciones visuales permanentes⁽⁴⁴⁾.

Manifestaciones cutáneas

Entre estas encontramos la psoriasis, el eritema nodoso, el pioderma gangrenoso y la queratodermia blenorragia.

- **Psoriasis.** La más frecuente de todas. Se trata de una enfermedad eritematoescamosa, crónica y recidivante, con un amplio espectro de manifestaciones cutáneas. La evolución es irregular e

imprevisible en cada paciente y la afectación cutánea muestra gran variabilidad entre distintos enfermos y en un mismo enfermo en distintas épocas de su vida. La lesión elemental son las placas eritematosas cubiertas de escamas blancas, con tamaño y morfología muy variables, que pueden variar desde pocos milímetros a varios centímetros o grandes áreas. Un hallazgo característico es el *fenómeno de Koebner*, que consiste en la aparición de lesiones en zonas de traumatismos.

Existen diferentes formas clínicas: psoriasis vulgar (en placas), guttata, eritrodérmica, pustulosa; así como diferentes localizaciones, tales como el cuero cabelludo, las flexuras, las mucosas o las uñas. Tanto el tipo de lesiones, como su localización, extensión, su repercusión en la calidad de vida, su respuesta al tratamiento tópico y la coexistencia de artritis psoriásica condicionarán la elección del tratamiento⁽⁴⁵⁾.

Para definir la gravedad de la enfermedad se utiliza el porcentaje de superficie corporal afectada (BSA) o el índice de gravedad y área de la psoriasis (PASI). En términos prácticos algunos autores aplican la «regla de los 10», definiendo como psoriasis grave la de los pacientes con una puntuación PASI >10 o BSA >10 o una puntuación >10 en la escala de calidad de vida *Dermatology Life Quality Index* (DLQI)⁽⁴⁶⁾.

Afectación intestinal

En pacientes con espondiloartritis existe inflamación intestinal macro o microscópica, que afecta del 20 al 70% de los mismos. Se han detectado ulceraciones de la mucosa ileal y colónica, casi siempre asintomáticas, por endoscopia, en 50 a 60% de los pacientes con EA⁽⁴⁷⁾, una minoría de los cuales presentan una enfermedad inflamatoria intestinal (EII) clínicamente evidente (colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn). Sin embargo, el 5 a 10% de los pacientes con EA tienen EII concomitante y el 4 a 10% de los pacientes con EII tienen una EA concomitante.

Se describen clásicamente 2 tipos de afectación intestinal; una aguda, con lesiones que asemejan una enterocolitis infecciosa, y otra crónica, con agregados linfoides o distorsión de las criptas. Esta última es la que puede evolucionar a una EII, sobre todo a enfermedad de Crohn.

La EII es el término que designa a un grupo de enfermedades crónicas del tubo digestivo, de causa desconocida: enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa (CU) y colitis indeterminada (CI). Debuta principalmente en la adolescencia y primeras etapas de

la vida adulta. La prevalencia de la EII en España, aunque es muy difícil de establecer, se estima alrededor de 87-110 casos/100.000 habitantes/año⁽⁴⁸⁾. Parece que la permeabilidad intestinal aumentada juega un papel preponderante en su fisiopatología y, en este sentido, algunos datos muestran permeabilidad intestinal incrementada en pacientes con espondiloartritis y con Crohn. La afectación articular sucedería como consecuencia de la migración de linfocitos T desde el intestino a la sinovial, iniciando una respuesta inmune anómala. Asimismo, en la EII y en las espondiloartritis la inmunidad innata alterada puede contribuir a un control deficiente sobre la propia flora o los patógenos intestinales.

Entre un 25%-36% de los pacientes de EII presentarán alguna manifestación extraintestinal a lo largo de su evolución, de las que las musculoesqueléticas son las más frecuentes, fundamentalmente en forma de artritis periférica y axial, existiendo otras como la osteopatía hipertrófica, entesitis, lesiones articulares granulomatosas y periostitis.

Una considerable proporción de pacientes con EII tienen sacroileitis asintomática; aunque la asociación entre HLA-B27 y EA es menor en presencia de EII⁽⁴⁹⁾.

Manifestaciones no asociadas al término

Manifestaciones neurológicas

Puede aparecer compresión medular o de los nervios espinales como resultado de diferentes complicaciones de la enfermedad vertebral, aunque son infrecuentes.

- Fracturas de la columna anquilosada: Los pacientes con fusión vertebral pueden desarrollar fracturas con traumatismos mínimos o que incluso no recuerdan⁽⁵⁰⁾, con una incidencia que oscila del 4 al 18%. Si un paciente refiere dolor de espalda diferente al habitual hay que considerar esta posibilidad, incluso en ausencia de antecedente traumático. La compresión medular puede dar lugar a para o tetraparesia⁽⁵¹⁾. El sitio más frecuente es C5-C6, siendo las fracturas de columna dorsal o lumbar infrecuentes. Un estudio comunicó que el riesgo de fractura estaba aumentado en pacientes con EII asociada y se reducía en aquellos que recibían AINE⁽⁵²⁾.
- Subluxación Atloaxoidea (SLAA): si no es reconocida y estabilizada puede producir compresión medular. En un estudio que incluyó 103 pacientes, 21% tenían SLAA anterior y 2% SLAA posterior⁽⁵³⁾, con una progresión de las mismas en 2 años cercana al 50%. Otros estudios detectan subluxación espontánea clínicamente signifi-

ca en 2% de los pacientes. El manejo de la SLAA es similar al de la artritis reumatoide.

- Síndrome de cola de caballo: es una complicación rara, de pacientes con enfermedad de muchos años de evolución y anquilosis vertebral. Los síntomas aparecen por lesión de las raíces nerviosas lumbosacras, causada probablemente por aracnoiditis. Los pacientes pueden referir alteraciones sensitivas, motoras, incontinencia o retenciones por afectación vesical o intestinal. La confirmación diagnóstica se realiza con TAC y RNM, siendo la ectasia dural y los divertículos aracnoideos, que pueden erosionar las láminas vertebrales o los procesos espinosos, hallazgos característicos^(54,55). El tratamiento quirúrgico mediante laminectomías o derivaciones lumboperitoneales, puede ser beneficioso. Escasos datos sugieren que los anti-TNF pudieran ser beneficiosos en estos casos⁽⁵⁶⁻⁵⁸⁾.

Enfermedad cardiovascular

Existe relación entre EA y enfermedades cardiovasculares de dos maneras:

Por un lado, los pacientes presentan mayor prevalencia tanto de enfermedades cardiovasculares como de sus factores de riesgo, así como un exceso de un 20-40% de mortalidad de origen cardiovascular respecto a la población general⁽⁵⁹⁾. En un estudio transversal de 720 pacientes con EA y el cuádruple de controles emparejados por edad, género y geografía⁽⁶⁰⁾, se encontró un aumento del riesgo de enfermedad cardíaca isquémica (OR 1,2), enfermedad vascular periférica (OR 1,6) e insuficiencia cardíaca congestiva (OR 1,8). Por otro lado, los factores de riesgo cardiovasculares "clásicos" también son más frecuentes en estos pacientes, ya sea hiperlipidemia (OR 1,2), hipertensión (OR 1,3) o DM tipo II (OR 1,2). El tratamiento estará enfocado tanto al control de la actividad de la enfermedad como al control de los factores de riesgo tradicionales, como así recomienda *ESPOGUIA*⁽¹⁾.

Por otro lado, la EA se ha asociado específicamente con alteraciones de la conducción o de la válvula aórtica. Sin embargo, la frecuencia de éstas varía según estudios y en función de si se consideran aquellas con manifestaciones clínicas o los hallazgos de ecocardiografía (hasta en un 82% puede detectarse alteración en la raíz o la válvula aórtica), muchas veces asintomáticas⁽⁶¹⁻⁶⁴⁾. No se recomienda la realización de despistaje sistemático de estas alteraciones, pero se debe interrogar acerca de síntomas de disfunción aórtica⁽¹⁾. Las indicaciones de cirugía valvular son las mismas que en otras causas de regurgitación aórtica.

Enfermedad pulmonar

- Restricción pulmonar: presente en los pacientes con EA y debida a la rigidez costovertebral.
- Fibrosis pulmonar apical: es poco frecuente, del 1,3 a 15 % según estudios. Aunque se detecte en RX simples, suele ser asintomática y se asocia con larga duración de la enfermedad. Utilizando medios más sensibles, como TACAR, son mucho más comunes y pueden detectarse incluso en fases tempranas de la enfermedad. La fibrosis y el tabaquismo son factores de riesgo para el neumotórax espontáneo, una complicación rara⁽⁶⁵⁻⁶⁷⁾.

Las pruebas de función respiratoria pulmonar demuestran una disminución de la difusión y de la capacidad pulmonar total, mientras que la capacidad ventilatoria se preserva generalmente. El lavado broncoalveolar es generalmente anodino, sin signos de alveolitis y en biopsias transbronquiales algunos autores encuentran fibrosis intersticial de grado variable, lo que sugiere la fibrosis apical radiológica quizás refleje un proceso generalizado⁽⁶⁸⁾.

Enfermedad renal

Además de la nefropatía por AINEs, se han descrito otros tipos de enfermedad renal asociados a EA: Nefropatía IgA y amiloidosis secundaria⁽⁶⁹⁻⁷⁰⁾.

- La nefropatía de IgA es infrecuente y se debe sospechar en pacientes con hematuria y proteinuria, con o sin insuficiencia renal leve.
- La amiloidosis es también rara y aparece generalmente en pacientes con inflamación activa prolongada. Cursa típicamente con síndrome nefrótico y puede progresar a insuficiencia renal terminal. La confirmación diagnóstica se realiza mediante biopsia renal, rectal o de la grasa subcutánea. El pronóstico es malo en caso de insuficiencia renal.

Osteoporosis y fracturas

En los pacientes con EA se da la paradoja de que mientras aparece proliferación ósea en los sitios de inflamación presentan también disminución de la densidad mineral ósea (DMO)⁽⁷¹⁾, que se ha asociado con la actividad de la enfermedad⁽⁷²⁻⁷³⁾ y aumento del riesgo de fracturas, hasta 3-8 veces mayor que en la población general. Así, las fracturas vertebrales clínicas en la EA están incrementadas (OR 3,26)⁽²⁴⁾. La prevalencia varía entre un 10% (si solo se consideran las clínicas) hasta un 60%. En pacientes españoles con EA, en un estudio con técnicas semicuantitativas de valoración de las radiografías dorsolumbares, la prevalencia fue del 32,4%

(95% CI 25.5%-39.3%)⁽⁷⁴⁾. Pueden aparecer ante pequeños traumatismos, y presentar más complicaciones que las fracturas de la osteoporosis postmenopáusica, con desplazamientos, que causan inestabilidad e incluso lesiones medulares, con diversos grados de déficit neurológico. En el diagnóstico hay que tener en cuenta ciertas peculiaridades, ya que se presentan más fracturas en arcos dorsales y pedículos o en vértebras cervicales.

Los factores de riesgo para su aparición son la duración de la enfermedad, la progresión radiológica, y, como se ha comentado, la actividad de la enfermedad elevada o persistente y la afectación periférica. Como la valoración de la DMO en presencia de sindesmofitos puede estar sesgada, se sugiere la determinación de la DMO en estos casos con técnicas de TAC cuantitativas o mediante DEXA del cuello femoral, incluso en pacientes sin sindesmofitos⁽⁷⁵⁻⁷⁶⁾.

HLA-B27

La fuerte asociación de la espondilitis anquilosante con el antígeno de histocompatibilidad HLA-B27 es la piedra angular sobre la que asientan las teorías etiopatogénicas. Desde su primera descripción en 1973, su papel en el diagnóstico, en el pronóstico y en el manejo de las espondiloartropatías, ha sido ampliamente investigado, aunque en la actualidad no está totalmente aclarado^(77,78). En los últimos años se ha visto que el HLA-B27 puede ser dividido en al menos 20 subtipos diferentes, designados de B₂₇₀₁ a B₂₇₂₀ con pequeñas variaciones en la secuencia de aminoácidos, que diferencian a los subtipos entre sí. Todos ellos comparten 7 aminoácidos que están dispuestos en la hendidura de unión al péptido (región alfa 1). Este agrupamiento de aminoácidos distingue al B27 del resto de moléculas HLA clase I y se cree que representa el elemento de susceptibilidad a la EA, ya que su distribución especial permitiría a la molécula B27 unir ciertos péptidos artrítogénicos que tras ser presentados a las células T CD8+, inducirían la repuesta inmunológica responsable de la enfermedad. Algunos trabajos demuestran que las ratas transgénicas B27 que desarrollan la enfermedad son aquellas que tienen más copias del gen B27 y por tanto expresan más B27. Estos datos sugieren que la expresión aumentada del B27 podría modificar la interacción con determinados gérmes, favoreciendo la persistencia de éstos y el desarrollo de una enfermedad crónica⁽⁷⁹⁾.

Se estima que está presente en 90-95% de los pacientes de raza blanca con espondilitis anquilo-

sante y en 42 a 75% de los casos de espondiloartropatías indiferenciadas. Sin embargo, la prevalencia del HLA-B27 en la población general muestra considerables variaciones geográficas, detectándose hasta en un 50% en indios del norte de Canadá y siendo prácticamente indetectable en población negra africana^(80,81).

La importancia del HLA-B27 en el diagnóstico de la EA, se refleja en la inclusión de este dato en los criterios de Amor de 1990 y en los criterios de clasificación ASAS de 2009.

El HLA-B27 se asocia a edad más temprana de aparición de afectación axial y a mayor severidad y persistencia de lesiones inflamatorias de columna lumbar y sacroilíacas visualizadas en RNM.

TÉCNICAS DE IMAGEN

1. RADIOLOGÍA CONVENCIONAL

La radiología convencional es una herramienta de gran importancia y utilidad en la evaluación de los pacientes con espondiloartropatías, tanto para la detección como para el seguimiento evolutivo de las lesiones crónicas. La evidencia de sacroileitis es un requisito para el diagnóstico de espondilitis anquilosante según los criterios modificados de Nueva York. Además, la radiología nos permite evaluar la historia de la enfermedad y su evolución, la extensión y la cuantificación del daño mediante métodos validados.

La lesión radiológica más precoz y característica de la espondilitis anquilosante es la sacroileitis. Típicamente es bilateral y simétrica, aunque en fases iniciales puede ser unilateral.

En la columna vertebral, la lesión característica es la erosión de los extremos anteriores de las plataformas vertebrales por entesitis en la zona de inserción del anillo fibroso discal en el cuerpo vertebral (*signo de Romanus*). La erosión borra los extremos de la concavidad de la cara anterior del cuerpo vertebral confiriéndole una imagen en cuadrado (*squaring*). Con el tiempo la osificación reactiva invade las fibras más externas del anillo fibroso discal y tiende a formar un puente entre dos vértebras contiguas, que se denomina *sindesmofito*. En fases avanzadas de la enfermedad se pueden apreciar sindesmofitos a lo largo de toda la columna, que adopta un contorno en “caña de bambú”. Las articulaciones interapofisarias posteriores también se pueden afectar a lo largo de toda la columna aunque esta lesión es más característica en la columna cervical.

Radiológicamente, la artritis periférica de la espondilitis anquilosante, se diferencia de la artritis reumatoide en la asimetría, en una menor osteoporosis yuxtaarticular, menos erosiones y mayor tendencia a la anquilosis. La entesitis calcánea con erosiones y esclerosis es frecuente, aun en ausencia de síntomas.

Disponemos de tres métodos de valoración de daño estructural en la espondilitis anquilosante: el BASRI (*Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index*), el SASSS (*Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score*) y el SASSS modificado. Estos métodos han sido validados y se ha demostrado su fiabilidad y su sensibilidad al cambio⁽⁸²⁾.

BASRI (Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index)

Descrito por McKay en 1998. Incluye la evaluación radiológica de columna cervical y lumbar, de articulaciones sacroilíacas y de caderas. Para la evaluación de la columna se utiliza una radiografía lateral de columna cervical y proyecciones anteroposterior y lateral de la columna lumbar. Puntúa de 0 a 4, según el grado de lesiones observadas (0 si es normal, 1 posible, sin claros cambios definidos, 1 leve: cualquier nº de erosiones, cuadratura, esclerosis y/o sindesmofitos en ≤ 2 vértebras, 3 moderada: sindesmofitos en ≥ 3 vértebras con o sin fusión implicando a 2 vértebras, 4 severa: fusión que implica a ≥ 3 vértebras)

La afectación de sacroilíacas se cuantifica de 0 a 4, aunque debe ser ≥ 2 , que es el mínimo radiológico necesario para diagnosticar la enfermedad (0 normal, 1 sospecha, 2 posible: pérdida de los límites de la articulación y esclerosis o erosiones mínimas, 3 moderada: esclerosis definida, erosiones y comienzo de puentes óseos, 4 anquilosis: fusión articular completa). Se valora la puntuación más alta de las dos sacroilíacas.

La lesión radiológica de las caderas, se puntúa de 0 a 4 (0 normal, sin cambios, 1 posible: estrechamiento focal del espacio articular, 2 leve: estrechamiento deformidad del hueso con aposición del espacio circunferencial de la articulación >2 mm, 3 moderada: estrechamiento del espacio circunferencial articular ≤ 2 mm o aposición de hueso con hueso de <1 cm, 4 severa: deformidad o aposición de hueso con hueso de ≥ 1 cm) Suele verse en pacientes más jóvenes con enfermedad más severa. El BASRI total es la suma de las puntuaciones del BASRI espinal (cervical, lumbar y sacroilíacas) y el BASRI de caderas.

El BASRI demostró buena sensibilidad al cambio a los 2 años, por lo que se considera una herramienta útil en el seguimiento de pacientes con espondilitis anquilosante⁽⁸³⁾.

SASSS (Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score)

Descrito por Taylor en 1991. Este método evalúa en una radiografía en proyección lateral, las partes anterior y posterior de la columna lumbar desde el platillo inferior de D12 hasta el superior de S1. Se cuantifica de 0 a 3. Puntúa 0 cuando es normal, 1 si hay erosión, esclerosis o cuadratura, 2 si se observa sindesmofito y 3 si existe puente óseo. La puntuación máxima es de 72, que representaría a una columna totalmente anquilosada.

El principal inconveniente de este método es la gran dificultad que supone la valoración de la parte posterior de las vértebras del eje lumbar.

SASSS modificado

Consiste en una variación del método SASSS. Valora la columna cervical y la columna lumbar, pero sólo los bordes anteriores. La puntuación de las lesiones oscila entre 0 y 3 y es la misma que en el SASSS: 0 normal, 1 erosión, esclerosis o cuadratura, 2 sindesmofito y 3 puente óseo⁽⁸⁴⁾.

2. ECOGRAFIA

La ecografía ha demostrado ser una herramienta útil en la evaluación de la inflamación periférica de los pacientes con EsA, en especial de las entesis. Varios artículos indican el valor de esta técnica en la detección subclínica de entesitis, sobre todo cuando se usa power-doppler (PD) para detectar anomalías en la vascularización de las entesis. Se ha demostrado que prácticamente todos los pacientes con espondiloartritis tienen entesitis cuando esta se evalúa con ecografía, la cual es mucho más sensible que el examen clínico, en el que se detecta entesitis con mucha menos frecuencia (14%) y se observan importantes discrepancias con los resultados de ecografía.

Un estudio de 2952 entesis de 164 pacientes con espondiloartritis (104 pacientes con EA, 30 con espondiloartritis indiferenciada, 21 con artritis psoriásica, 6 con espondiloartritis y EII y 3 con artritis reactiva) y 64 controles (34 con lumbalgia mecánica y 30 con artritis reumatoide) con ecografía-Doppler mostró que la entesitis es particularmente común en el Aquiles (79%) y la inserción en el calcáneo de la fascia plantar (74%)⁽⁸⁵⁾. La distribución de las entesis afectadas no difería entre subtipos de espondiloartritis o si la inflamación era predominantemente axial o periférica.

Se han desarrollado diferentes índices de entesitis ecográficas. Uno de ellos evalúa las entesis alrededor de la rodilla y el talón⁽⁸⁶⁾, con una modesta variabilidad interobservador. Cuando se han comparado las valoraciones de entesis mediante

ecografía y RM los resultados sugieren que la ecografía puede ser superior a la RM en la detección de los primeros signos de entesitis, al menos en las localizaciones del talón⁽⁸⁷⁻⁸⁸⁾.

Otro índice de valoración de entesis (MASEI) incluye mayor número de éstas (las de las fascias plantares proximal y distal, tendón de Aquiles, tendón rotuliano distal y proximal, distal del cuádriceps y tríceps braquial). En éste se estableció la puntuación mayor o igual a 18 como el mejor punto de corte para la distinción entre casos y controles. Ha demostrado validez para la valoración de las EsA, con sensibilidad, especificidad y razones de verosimilitud positiva y negativa (LR +, LR-) del 83,3%, 82,8%, 4,8% y 0,2%, respectivamente; y unos coeficientes de correlación intraclase inter e intraobservador de 0,60 y 0,86, respectivamente⁽⁸⁹⁾. Con este mismo índice se han objetivado hallazgos de entesitis en pacientes con uveítis anteriores agudas y HLAB27 positivo, que no tenían otros rasgos de EsA⁽⁹⁰⁾, siendo más frecuentes las entesitis ecográficas en estos pacientes que en aquellos con uveítis anteriores agudas y HLA B27 negativo o con otro tipo de uveítis que no se asocian a las EsA.

La ecografía se ha utilizado también en la valoración de la respuesta al tratamiento en pacientes con espondiloartritis activos que iniciaban anti-TNF, evaluando 14 entesis periféricas de manera prospectiva, valorando la respuesta al tratamiento de cada lesión primaria. Las anomalías morfológicas de las entesis y la señal PD peri o intraentesis, así como los signos de bursitis mejoraron significativamente tras el inicio del anti-TNF, con una buena reproducibilidad⁽⁹¹⁾. Más recientemente se ha demostrado también la utilidad de esta herramienta en la valoración de las entesis en pacientes con espondiloartritis de reciente comienzo⁽⁹²⁾.

3. RESONANCIA MAGNÉTICA (RM)

Aunque la radiografía simple continúa siendo método de elección ("gold standard") para el diagnóstico y clasificación de los pacientes con EA, según criterios modificados de Nueva York, su principal limitación es que si bien detecta de forma clara el daño estructural no así la inflamación activa, por lo que desde que aparecen los primeros síntomas hasta que los cambios radiológicos son evidentes transcurren varios años. Es por ello que utilizar criterios que incluyen radiología simple para clasificar o diagnosticar a los pacientes con EA puede ser uno de los factores que condicionan el retraso en el diagnóstico de entre 6-8 años.

Por ello, aquellas pruebas de imagen capaces de detectar inflamación de las SI cuando todavía no

hay evidencia radiológica definida de sacroileitis constituyen una herramienta útil para el diagnóstico precoz.

Los estudios de RM de SI y CV en pacientes con espondiloartritis han contribuido tanto a una mejor comprensión de la evolución de la enfermedad como al diagnóstico precoz, y se han utilizado como medida objetiva de resultado en ensayos clínicos.

La introducción de la RM en la valoración de las espondiloartritis constituye posiblemente el principal avance en la imagen de las últimas dos décadas. Su principal ventaja es su capacidad para visualizar la inflamación en el hueso y las partes blandas en tres dimensiones. Para su mejor comprensión e interpretación debe conocerse la utilidad e indicación de las secuencias utilizadas. La mayoría de las anomalías se pueden detectar mediante una combinación de secuencias T1-ponderadas, que detectan la señal brillante de la grasa, y STIR, que suprime la señal de la grasa de la médula y permite la detección del agua libre que se asocia a las lesiones inflamatorias de la médula ósea. El hueso es oscuro, con ambas secuencias. Los cambios inflamatorios activos se visualizan mejor con STIR o con T2 con saturación grasa. Por otra parte, la administración de Gd en secuencias T1 ponderadas con saturación grasa (a las que llamaremos, en adelante, T1-Gd-SG) detecta aumento de la perfusión (osteítis), ya que este se acumula en los sitios de mayor vascularización y permeabilidad capilar. Por ello, aunque proporciona información superponible en la mayoría de casos, de vez en cuando puede dar información adicional. Sin embargo, las exploraciones son más costosas y largas y añade pocas ventajas sobre las secuencias STIR en la evaluación de la CV⁽⁹³⁾. Los cambios crónicos tales como la degeneración grasa o las erosiones son se ven mejor en secuencias T1.

La RM del esqueleto axial se realiza con escáneres de cuerpo completo, de 1-1,5 Tesla. Para las imágenes de SI se usan secciones semicoronales a lo largo del eje mayor del hueso sacro, que debe abarcarse completo, de borde anterior a posterior, por lo general de 10 a 12 cortes. El protocolo consta de una secuencia T1, una T2, utilizando la técnica de fase opuesta, y una secuencia STIR.

Un protocolo eficiente de imagen de CV comprende secuencias sagitales T1 y T2 con saturación grasa o secuencias de STIR de alta resolución. Si se administra contraste, debe usarse una secuencia T1-SG en orientación sagital. Los cortes transversales son útiles para evaluar los elementos posteriores de CV, sin embargo, en estudios rutinarios son menos factibles. Pueden usarse cortes coronales

para una mejor evaluación de las articulaciones costovertebrales, costotransversas y facetarias.

Resonancia magnética de sacroilíacas (RM de SI)

Pueden observarse tanto lesiones activas como cambios crónicos.

Lesiones activas

- Edema de médula ósea (EMO): La más característica, se presenta como una señal hiperintensa en secuencias STIR o T1-Gd-SG. Cuanto más fuerte sea la señal hiperintensa más probable que se trate de inflamación activa (intensidad de señal similar a la de los vasos sanguíneos o el LCR). El EMO es indicativo de sacroileitis activa, pero podría observarse también en otras patologías. El EMO se localiza en las áreas periarticulares y podría asociarse a cambios estructurales, como erosiones. Debe realizarse diagnóstico diferencial con sacroileitis infecciosa, fracturas, tumores óseos, osteítis condensante del sacro, artefactos y vasos sanguíneos.
- Sinovitis. Aparece como señal hiperintensa en la parte sinovial de las articulaciones SI, en secuencias T1-Gd-SG. Las secuencias STIR no diferencian entre sinovitis y líquido sinovial. Como hallazgo único, sin EMO, es raro, pudiendo ser insuficiente para el diagnóstico de sacroileitis.
- Capsulitis. Los cambios de señal son comparables a los de la sinovitis, pero se producen en la parte anterior y posterior de la cápsula. Anteriormente, la cápsula continua gradualmente hacia el periostio de los huesos sacro e ilíaco, por lo que se corresponde con una entesitis. Puede detectarse mejor con secuencias T1-Gd-SG que con STIR.
- Entesitis. La presencia de señal hiperintensa en las secuencias STIR o T1 ponderadas con saturación grasa y con contraste en los lugares de inserción ósea de los ligamentos y tendones, incluido el espacio retroarticular (ligamentos interóseos). La señal puede extenderse a la médula ósea y partes blandas. Puede detectarse mejor con secuencias T1-Gd-SG que con STIR.

Cambios crónicos

Las secuencias T1 son suficientes para detectarlos. T1 con supresión grasa (T1-SG) o T2 pueden ser mejores en la detección de erosiones. Dentro de éstos encontramos:

- esclerosis subcondral: bandas hipointensas o sin señal en todas las secuencias, que no se realzan con el contraste. Para que esta sea atribuible a

Tabla 4: **Secuencias RM**

Secuencia RM	Características	Actividad inflamatoria	Daño estructural
T1	Definición anatómica, "control", grasa hiperintensa, líquido hipointenso	No	Si
STIR	Elimina la grasa (hipointensa) Líquido hiperintenso Muestra inflamación	Si	Si
T1-Gd-SG	Las zonas con aumento vascularización captan contraste (hiperintensos)	Si	Si
T2	Líquido y grasa hiperintensos. Buena definición de imagen espacial	No	Si

una espondiloartritis debe tener una extensión de al menos 5mm desde el espacio articular,

- erosiones: defectos óseos en el margen articular, que aparecen hipointensas en T1 e hiperintensos en STIR si están activas; aparecen inicialmente como lesiones únicas que, si confluyen, pueden dar lugar a pseudoensanchamiento de la articulación,
- depósitos grasos (hiperintensos en T1), que constituyen un hallazgo inespecífico y a menudo indican áreas en que hubo previamente inflamación,
- anquilosis (hipointensas en todas las secuencias, a veces rodeada de depósitos grasos) con puentes óseos y borramiento articular.

Definición de RM positiva de las SI según Criterios grupo ASAS (28)

La presencia de EMO subcondral/osteitis altamente sugestivo de sacroileitis es obligatoria. La presencia de sinovitis, capsulitis o entesitis sin EMO es compatible pero no suficiente para hacer un diagnóstico de sacroileitis activa.

Los cambios crónicos, sin EMO/osteitis concomitante no son suficientes para considerar una RM positiva (criterios ASAS).

Aspectos técnicos: Las secuencias STIR son habitualmente suficientes para detectar lesiones activas, salvo en el caso de la sinovitis, en que se requeriría T1-Gd-SG. Cantidad de señal requerida: si sólo se objetiva una lesión, esta debe estar presente en al menos 2 cortes. Si hay más de una lesión en un corte, un corte sería suficiente.

Resonancia magnética de columna vertebral (RM de CV)

Los hallazgos, al igual que en SI, se dividen en activos (inflamatorios) y crónicos. En los cuerpos vertebrales el sitio habitual de aparición son los ángu-

los vertebrales anteriores (*signo de Romanus*) o posteriores, también podemos encontrarlos en los platillos vertebrales, adyacentes al disco (*signo de Andersson*), en articulaciones facetarias (desde C2 hasta S1), frecuentemente asociado con EMO de los pedículos, en las costovertebrales o las entesis de los ligamentos supraespinoso, interespinoso o amarillo, así como puentes óseos o sindesmofitos en estadios más avanzados⁽⁹⁴⁾. También en este caso habrá que hacer diagnóstico diferencial con enfermedad degenerativa discal, espondilodiscitis séptica, enfermedad de *Scheuermann*, enfermedad de Paget, hiperostosis esquelética idiopática difusa, metástasis o el síndrome *SAPHO*. Aunque los hallazgos de RM de CV no se incluyen en los criterios clasificatorios, sí se ha usado la RM de CV en la valoración de la respuesta al tratamiento.

Existen varios métodos de puntuación para evaluar la actividad inflamatoria de SI y CV⁽⁹⁵⁾, que se han comparado entre ellos recientemente⁽⁹⁶⁻⁹⁷⁾, sin que ninguno haya demostrado hasta ahora ser superior.

RM en la espondiloartritis prerradiográfica

En las espondiloartritis de reciente comienzo, los hallazgos en RM incluyen capsulitis, sinovitis y EMO subcondral, especialmente en la región postero-inferior de la SI⁽⁹⁸⁾. La sensibilidad varía del 54 al 95% y la especificidad del 83-100% en estudios de espondiloartritis pre-radiográficas⁽⁹⁹⁻¹⁰³⁾. La inflamación inicial parece predecir la aparición posterior de daño estructural, así en los lugares de aparición de lesiones inflamatorias (STIR) en estudios de CV basales o lesiones grasas focales de los ángulos vertebrales (T1), es más probable la aparición futura de sindesmofitos en estas localizaciones⁽¹⁰⁴⁻¹⁰⁶⁾.

Tabla 5: **Criterios de clasificación de Amor**

A. Signos clínicos e historia clínica	Puntos
1. Dolor nocturno dorsal o lumbar y/o rigidez matutina dorsal o lumbar.	1
2. Oligoartritis asimétrica.	2
3. Dolor en nalgas imprecisos o alternantes (derecha e izquierda).	1 ó 2
4. Dedo del pie o de la mano en salchicha.	2
5. Talagia o cualquier otra entesopatía.	2
6. Iritis.	2
7. Uretritis no gonocócica o cervicitis en el mes anterior a la artritis.	1
8. Diarrea en el mes anterior a la artritis.	1
9. Presencia o recuerdo de psoriasis y/o balanitis y/o enterocolopatía crónica.	2
B. Signos Radiológicos	Puntos
10. Sacroileítis (bilateral, estadio II o superior; unilateral III o más).	3
C. Terreno genético	Puntos
11. Presencia del antígeno HLA-B27 y/o antecedentes familiares de EA, síndrome de Reiter, psoriasis, uveítis o enterocolopatías inflamatorias.	2
D . Respuesta al tratamiento	Puntos
12. Mejoría del dolor en 48 horas con AINE y/o empeoramiento rápido al suspenderlos.	2

El paciente se considerará que tiene una espondiloartritis si la suma de los puntos de los 12 criterios es igual o superior a 6.

RM en la valoración de la respuesta al tratamiento

Estudios recientes indican que la carga inflamatoria, estimada mediante puntuación de las lesiones inflamatorias en secuencias STIR, podría predecir la respuesta al tratamiento con anti-TNF, con mayor probabilidad de alcanzar una respuesta BASDAI 50 tras el inicio del anti-TNF si la puntuación de Berlin de RM de CV era >11 (LR 6,7)⁽¹⁰⁷⁾.

Por otro lado, en pacientes con dolor lumbar inflamatorio, ciertos hallazgos de RM han mostrado valor predictivo para el desarrollo de EA. Así, en una cohorte de pacientes con dolor lumbar inflamatorio y radiografías de pelvis normales, seguidos durante 8 años, la presencia de sacroileítis grave en RM iniciales en los pacientes B27 positivos fue un hallazgo muy específico para el desarrollo posterior de EA, con un LR de 8⁽¹⁰⁸⁾.

DIAGNÓSTICO DE EA/ESA

La sospecha diagnóstica de la EA se basa en las manifestaciones clínicas, siendo el dolor lumbar

inflamatorio el elemento clave para el diagnóstico precoz del cuadro. Los criterios de clasificación de las espondiloartritis tienen como intención identificar a los pacientes desde estadios iniciales, en que todavía pueden no cumplir los criterios de las enfermedades del grupo. Tanto los criterios de Amor (tabla 5)⁽¹⁰⁹⁾ como los del grupo europeo para el estudio de las espondiloartritis (ESSG) (tabla6)⁽¹¹⁰⁾ incluyen variables como los antecedentes y datos clínicos, aunque, como vamos a ver, ninguno es totalmente satisfactorio. Si bien incluyen las alteraciones en la radiología simple de SI, éstas no son indispensables, por lo que permiten clasificar a pacientes con espondiloartritis sin tener daño estructural radiológico. Su limitación se fundamenta en la dificultad para validar estos criterios en estudios longitudinales de cohortes⁽¹¹¹⁾ y por ello *ESPO-GUIA*⁽¹⁾ desaconseja su utilización.

Hasta el momento, el diagnóstico de EA precisa de enfermedad radiológica establecida, por lo general de aparición tardía, según los criterios de Nueva York modificados (tabla 7)⁽¹¹²⁾. Como

Tabla 6: **Criterios ESSG para el diagnóstico de espondiloartritis**

Presencia de raquialgias inflamatorias y/o sinovitis asimétrica o de predominio en extremidades inferiores y algún criterio de los siguientes:
<ul style="list-style-type: none"> a) Historia familiar positiva. b) Psoriasis. c) Enfermedad Inflamatoria intestinal crónica. d) Iritis, cervicitis o diarrea aguda en el mes anterior a la artritis. e) Dolor en nalgas alternantes (derecha e izquierda). f) Entesopatía. g) Sacroileitis.

La presencia de raquialgia inflamatoria y/o sinovitis + uno de estos criterios determinan la presencia de espondiloartritis.

Tabla 7: **Criterios de Nueva York modificados para el diagnóstico de EA**

Criterios clínicos
<ul style="list-style-type: none"> • Dolor lumbar de al menos tres meses de duración, que mejora con la actividad física y empeora con el reposo. • Limitación de la movilidad de la columna lumbar en el plano frontal y sagital. • Disminución de la expansión torácica en relación a los valores normales para su edad y sexo.
Criterios radiológicos
<ul style="list-style-type: none"> • Sacroileitis radiológica <ul style="list-style-type: none"> - bilateral al menos grado II o - unilateral grados III o IV.

EA definida: si cumple el criterio radiológico y al menos un criterio clínico

ya dijimos, la aplicación de éstos en estadios precoces de la enfermedad es limitada, ya que tanto la limitación de la movilidad lumbar o torácica como las alteraciones radiológicas de SI son fenómenos tardíos⁽¹¹³⁾. Además, no siempre existe concordancia entre observadores al definir los grados 1 ó 2 de afectación radiológica⁽¹¹⁴⁾.

La inespecificidad de algunos síntomas y signos al inicio, así como las limitaciones de los criterios de clasificación, explican (al menos en parte), que en muchos casos el diagnóstico se retrase. En este sentido, el retraso medio para el diagnóstico de una espondiloartritis en España es de unos 6 años y medio, según *REGISPONSER*⁽²³⁾.

En cualquier caso, cualquier estrategia encaminada a favorecer el diagnóstico precoz, ya sea mediante implementación medidas factibles en Atención Primaria para el despistaje de pacientes con sospecha de espondiloartritis y su pronta remisión⁽¹¹⁵⁾, como el establecimiento de vías clínicas, con creación de Unidades de Espondiloartritis Precoz, como en el *Programa ESPeranza*⁽¹¹⁶⁾, recortan de modo llamativo dicho retraso diagnóstico. Así en ESPeranza el tiempo medio de evolución de

los síntomas en la primera visita, en la que se establece el diagnóstico en el 75% de los pacientes, es de 11 meses⁽¹¹⁷⁾.

Por otro lado, se han desarrollado nuevos criterios de clasificación de espondiloartritis axial y/o periférica. Los de espondiloartritis axial⁽¹¹⁸⁻¹¹⁹⁾, aplicables a pacientes con dolor lumbar de más de 3 meses de evolución y menores de 45 años, tienen una sensibilidad estimada del 82,9% y una especificidad del 84,4% (tabla 8). De la misma manera, ASAS está desarrollando otros criterios para la clasificación de los pacientes con espondiloartritis de afectación predominantemente periférica (EsA periférica)⁽¹²⁰⁾ (tabla 9), con sensibilidad y especificidad del 75% y 82,2%, respectivamente.

EVALUACIÓN DE LOS PACIENTES CON ESA

La evaluación tanto inicial como sucesiva de los pacientes con espondiloartritis resulta fundamental para el diagnóstico y para, tras instaurar el tratamiento más adecuado, realizar una correcta valoración de la respuesta al mismo.

Tabla 8: **Criterios ASAS para espondiloartritis axial**

CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN de espondiloartritis axial en pacientes con dolor lumbar >3 meses de evolución y edad de inicio <45 años:
A. Criterios clínicos
<ol style="list-style-type: none"> 1. Lumbalgia inflamatoria. 2. Artritis periférica (sinovitis activa presente o pasada diagnosticada por un médico). 3. Entesitis (entesitis en talón: presencia o historia de dolor espontáneo o tumefacción a la exploración en la inserción del tendón de Aquiles o fascia plantar en el calcáneo). 4. Dactilitis (presencia o historia de dactilitis diagnosticada por un médico). 5. Buena respuesta a AINE (franca mejoría o desaparición del dolor lumbar a las 24-48 h de la administración de dosis máximas de un AINE). 6. Historia familiar (presencia en familiar de primer o segundo grado de cualquiera de: EA, psoriasis, uveítis, Are, EII). 7. Uveítis anterior (presencia o historia de uveítis anterior confirmada por un oftalmólogo). 8. Psoriasis (presencia o historia de psoriasis diagnosticada por un médico). 9. EII (presencia o historia de enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa diagnosticada por un médico). 10. HLA-B27 (test positivo utilizando técnicas de laboratorio estándar) 11. Aumento de PCR (PCR elevada en presencia de dolor lumbar, y tras exclusión de otras causas de elevación de PCR).
B. Sacroileitis en imagen
<ol style="list-style-type: none"> 1. Sacroileitis (radiológica, RM): sacroileitis definitiva de acuerdo con los criterios de Nueva York modificados o inflamación aguda en RM (altamente sugestiva de sacroileitis).
C. Predisposición genética
<ol style="list-style-type: none"> 1. HLA-B27 positivo.

Se clasifica un paciente como EsA axial si se cumplen, además de los dos criterios obligados (ver encabezamiento) cualquiera de los dos conjuntos de condiciones siguientes: A. el criterio de sacroileitis en imagen y al menos uno de los clínicos; B. el criterio de HLA-B27 positivo y al menos dos de los criterios clínicos.

Tabla 9: **Criterios ASAS para espondiloartritis periférica**

CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN de espondiloartritis predominantemente periférica en pacientes con edad de inicio de los síntomas <45 años (criterio necesario) y:
Artritis, entesitis o dactilitis (criterio necesario) y ≥ 1 de los siguientes:
<ol style="list-style-type: none"> 1. Infección previa. 2. Sacroileitis (Rx o RM). 3. Uveítis. 4. Psoriasis. 5. EII. 6. HLA-B27.
ó alternativamente: artritis, entesitis o dactilitis y ≥ 2 de los siguientes:
<ol style="list-style-type: none"> 1. Artritis. 2. Entesitis. 3. Dactilitis. 4. Dolor lumbar inflamatorio. 5. Historia familiar de EsA.

Tabla 10: **Dominios e instrumentos para la evaluación de pacientes con espondiloartropatías**

A) Actividad:

1. Dolor espinal (general y nocturno) - Escala analógica visual (1-10)
2. Valoración global del paciente- Escala analógica visual (1-10)
3. BASDAI
4. Valoración global del médico - Escala analógica visual (1-10)
5. Fatiga - Escala analógica visual (1-10)
6. Recuento articular, articulaciones dolorosas e inflamadas, con índice validado.
7. Entesitis - índice validado (MASES, San Francisco, Berlin, etc.)
8. Dactilitis - Presente/ausente
9. Reactantes de fase aguda - VSG, PCR
10. Rigidez espinal - Escala analógica visual (1-10)

B) Capacidad funcional

1. Movilidad espinal: mediante Índice BASMI o medidas individuales de:
 - a. Expansión torácica
 - b. Test de Schöber
 - c. Distancia occipucio-pared
 - d. Rotación cervical
 - e. Flexión lateral de la columna
2. Función general: mediante índice BASFI
3. HAQ

C) Daño estructural

1. Rayos X
 - a. Escala basada en los criterios de Nueva York (articulaciones SI)
 - b. SASSS-m (columna) o BASRI (columna, SI y cadera)
 - c. Índice de Sharp y van der Heijde modificado para APs

OPTATIVOS

1. Ecografía: valoración de entesis, mediante índice validado (ej MASEI)
2. RNM: valoración mediante Índice validado
3. Calidad de vida (SF-12, SF-36, ASQoL)
4. Costes
5. Mortalidad

Adaptado de *ESPOGUIA*⁽¹⁾. Cuestionarios disponibles en CATALINA⁽¹⁶⁹⁾, *ESPOGUIA*⁽¹⁾ y manual del grupo ASAS⁽²⁸⁾. BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index; BASMI: Bath Ankylosing Spondylitis Methrology Index; BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Function Index; HAQ: Health Assessment Questionnaire; SASSS-m: Modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score; BASRI: Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index; SF-12: Short Form 12 Health Survey Questionnaire; SF-36: Short Form 36 Health Survey Questionnaire.

Esta evaluación, tanto inicial como en revisiones posteriores, especialmente cuando se planteen cambios de tratamiento, debe incluir historia clínica y exploración completas, pruebas de laboratorio y radiológicas, recomendándose el uso de herramientas estandarizadas y validadas para la valoración de la actividad de la enfermedad, el daño estructural o la capacidad funcional y calidad de vida de los pacientes, cuyas definiciones y modo de empleo están ampliamente detalladas y explicadas en *ESPOGUIA*⁽¹⁾ y en el manual del grupo ASAS⁽²⁸⁾.

En función de las características clínicas particulares de cada paciente, y de su momento evoluti-

vo, será necesario realizar exploraciones adicionales, como ecografía o RNM, para valorar actividad inflamatoria de entesis o esqueleto axial respectivamente, o valoraciones específicamente dirigidas a la evaluación de la afectación extraarticular. En la tabla 10 se resumen los instrumentos recomendados para valorar cada dominio.

TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento de las espondiloartritis es la remisión de la enfermedad o, en su defecto,

reducir al mínimo la actividad inflamatoria para alcanzar una mejoría significativa de los síntomas y signos (inflamación articular, dolor, rigidez axial y/o periférica, etc.), preservar la capacidad funcional, mantener una buena calidad de vida y controlar el daño estructural⁽¹²¹⁾. Para mejorar el pronóstico de los pacientes es imprescindible un diagnóstico y tratamiento lo más precoces posibles.

La menor actividad clínica deseable se corresponde con valores de BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) ≤ 2 , valoración general de la enfermedad por el paciente (VGP) ≤ 2 y valoración global del médico (VGM) ≤ 2 . Estos valores indicarían ausencia de dolor y rigidez articular.

Dada la dificultad en conseguir este objetivo clínico, se consideran aceptables BASDAI, VGM, VGP y valoración del dolor axial nocturno < 4 .

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Analgésicos

Los analgésicos, como paracetamol u opiáceos, pueden ofrecerse a pacientes con EA que no consiguen controlar el dolor con AINE, o si éstos están contraindicados o son mal tolerados.

Antiinflamatorios No Esteroideos (AINE)

Los AINE constituyen una parte fundamental del tratamiento de la EA. La evidencia de la mejoría clínica rápida (24-48h) que experimentan los enfermos en el dolor y rigidez vertebral al iniciar el tratamiento, llevó en su momento a considerar esta respuesta clínica como criterio diagnóstico (en los criterios de Amor y de Berlín). Sin embargo, un porcentaje variable de pacientes con dolor lumbar inflamatorio (25-40%) no responderán a AINE. Por otra parte, la ausencia de respuesta clínica a AINE en los dos primeros años es considerado un factor de mal pronóstico.

Se recomiendan como tratamiento de primera línea para el control de la rigidez y el dolor y mejorar la función física. Una vez alcanzado el objetivo terapéutico se recomienda mantener la mínima dosis eficaz. Antes de considerar una AINE como ineficaz debe haberse administrado durante al menos 2-4 semanas a dosis máxima recomendada o tolerada. Si bien es cierto que no existe ningún AINE que haya demostrado superioridad clínica, algunos como indometacina o diclofenaco se emplean más en estos pacientes. En su dosificación hay que tener en consideración que al predominar el dolor nocturno se debe recomendar un fármaco de acción prolongada al acostarse.

Por último, recordar que a la hora de pautar un AINE hay que considerar los riesgos de toxicidad gastroduodenal, intestinal, renal o cardiovascular, así como las recomendaciones de su utilización en situaciones de riesgo.

Parece existir evidencia de que la administración de AINE de forma continuada, comparada con aquella "a demanda", podría reducir la progresión radiológica de la enfermedad⁽¹²²⁾.

Glucocorticoides

Se recomiendan las infiltraciones con glucocorticoides (GC) en pacientes con artritis periférica o entesitis refractarias a AINE. En la práctica clínica diaria, los GC orales parecen menos eficaces en la EA que en otras enfermedades como la artritis reumatoide, y no se recomienda en general su uso, así como tampoco de los parenterales, porque aunque parecen ser útiles en fases agudas, la experiencia demuestra importantes recaídas tras su supresión. Si se usaran se debe tener sus potenciales efectos secundarios y establecer las medidas de protección oportunas⁽¹⁾.

Inmunomoduladores/Inmunosupresores

Concedores de que el pilar inicial del tratamiento de la EA son los AINE, los inmunomoduladores/inmunosupresores ocupan un lugar intermedio entre éstos y la terapia biológica. El concepto FAME (*fármaco de acción modificadora de la enfermedad*), heredado de la artritis reumatoide, no está bien aplicado en el caso de la EA, ya que la eficacia demostrada en la literatura en ese sentido es poca, por lo que es preferible referirnos a este grupo de fármacos como inmunomoduladores / inmunosupresores.

No hay evidencia de que este grupo de fármacos modifiquen el curso de la enfermedad, y así lo concluyen los grupos de expertos ASAS y EULAR. No se ha demostrado la eficacia de sulfasalazina (SSZ) y metotrexato (MTX) para la afectación axial y tan solo SSZ puede considerarse en pacientes con artritis periférica⁽¹²³⁾.

Sulfasalazina

La sulfasalazina (SSZ), de mecanismo de acción controvertido, actúa como inmunomodulador. En el meta análisis de Chen⁽¹²⁴⁾, que agrupa 11 estudios aleatorizados controlados con placebo, ocho de ellos doble ciego, un total de 895 pacientes y una media de seguimiento de seis meses, se pone de manifiesto la eficacia de SSZ (a dosis de 2-3gr/día). En la evaluación de hasta 30 diferentes variables de desenlace las únicas con cambios sig-

nificativos respecto a placebo son la velocidad de sedimentación globular (VSG) y la intensidad de la rigidez matutina, medida con una escala analógica visual (EVA). No demostró cambios en el resto de variables entre las que se encuentran la función física, el dolor, la movilidad espinal, la entesitis y las evaluaciones globales de paciente y médico. Los estudios con mayor número de pacientes incluidos en el meta análisis confirman el perfil de uso de SSZ como opción de tratamiento en pacientes con afectación predominantemente periférica⁽¹²⁴⁾.

En relación con las formas precoces, se ha publicado un gran ensayo clínico multicéntrico controlado con placebo en pacientes de corta evolución (espondiloartropatías indiferenciadas -ESI- y EA precoces), en que, aunque en un primer análisis no hubo diferencias significativas entre grupos a los seis meses, cuando se analizaron subgrupos en función de la presencia o ausencia de artritis periférica al inicio del estudio, los pacientes con dolor lumbar inflamatorio sin artritis periférica tratados con SSZ, en comparación con el placebo habían mejorado significativamente más el BASDAI, aportando evidencia sobre el posible beneficio de la SSZ en las formas axiales precoces de las EA⁽¹²⁵⁾.

Destacar que SSZ puede ser beneficiosa en manifestaciones extraarticulares, como uveítis anterior aguda (UAA) o enfermedad inflamatoria intestinal (EII), existiendo datos que sugieren la disminución del número de brotes de UAA y de su intensidad en pacientes tratados con SSZ⁽¹²⁶⁻¹²⁸⁾.

Por lo tanto no se recomienda el uso rutinario de SSZ en la EA para el tratamiento de los síntomas axiales, pero sí en casos de afectación periférica y algunas manifestaciones extraarticulares.

Metotrexato

Se han realizado pocos estudios con metotrexato (MTX) en la EA. En un metaanálisis que incluyó 3 ensayos clínicos aleatorizados, con un total de 116 pacientes, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor del MTX (en dosis bajas: 7,5-10 mg/semana) en la función física, dolor, movilidad espinal, dolor e inflamación articular, entesitis, progresión radiológica, VGP y VGM, comparado con placebo o naproxeno⁽¹²⁹⁾. Sólo un estudio mostro'eficacia en un índice compuesto de mejoría que incluía gravedad de la rigidez matutina, estado general, BASDAI, BASFI, HAQ-S, VGP y VGM.

En otros estudios, pequeños y no controlados, con dosis generalmente bajas (de 7,5 a 12,5) se ha comunicado eficacia del MTX diferentes paráme-

tros de actividad de la enfermedad, calidad de vida, función física o analíticos⁽¹³⁰⁻¹³²⁾.

En relación con las manifestaciones extraarticulares, en UAA se ha observado un descenso significativo del número de brotes tras un año de tratamiento con MTX⁽¹³³⁾. Además el MTX puede ser eficaz en el tratamiento de la uveítis crónica asociada a la EA^(134,135) y también ha demostrado eficacia en la EII^(136,137).

Leflunomida

Los datos disponibles de Leflunomida (LEF) en EA son escasos. Solamente existe un ensayo clínico⁽¹³⁸⁾ en que LEF a dosis de 20mg/día no mostró diferencias estadísticamente significativas en ASAS20, dolor, BASDAI, BASFI, BASMI o proteína C reactiva, aunque sí en la VSG. En un estudio abierto⁽¹³⁹⁾ LEF (20 mg/día) fue eficaz para la artritis periférica, pero no para los síntomas axiales.

No disponemos de datos suficientes de la eficacia de LEF en manifestaciones extraarticulares como la uveítis. Por otro lado, datos preliminares apuntan a que este fármaco puede ser eficaz en la enfermedad de Crohn⁽¹⁴⁰⁾, sin evidencias suficientes en colitis ulcerosa.

Ante la ausencia de evidencias de peso se recomienda valorar el uso de la LEF solamente en pacientes con EA refractarios a todas las terapias eficaces disponibles.

Ciclosporina A

La evidencia de la eficacia en EA con ciclosporina (CsA) es mínima. Este hecho, asociado a sus potenciales efectos adversos (hipertensión arterial, toxicidad renal) hacen que se recomiende valorar individualmente su utilización en pacientes con afectación periférica y entesitis o uveítis, refractarios a las terapias de eficaces disponibles. En uveitis existen evidencias de mejoría, aunque se ha empleado más para el tratamiento de las uveitis crónicas⁽¹⁴¹⁾, menos frecuentes en los pacientes con EsA.

Otros inmunomoduladores

La utilización de estos estaría condicionada por un fracaso previo de los tratamientos convencionales y siempre valorando de manera individualizada que el potencial beneficio supere a los posibles efectos adversos⁽¹⁾.

Azatioprina

En un estudio que comparó Azatioprina (AZA) con SSZ se presentó intolerancia a AZA en muchos pacientes pero en los que sí la toleraron el 67% alcanzaron una mejoría del 25% en el BASDAI⁽¹⁴²⁾. También se ha demostrado su eficacia en la EII y es

un fármaco de uso común en estos trastornos intestinales⁽¹⁴³⁾. No existe evidencia suficiente sobre su utilización en uveítis.

D-penicilamina

Disponemos de pocos estudios y con resultados dispares que, en general no encuentran beneficio, salvo algún estudio abierto^(144,145).

Ciclofosfamida

Un estudio abierto en pacientes con EA que a dosis de 200 mg/2 días en posología intravenosa durante 3 meses, y posteriormente a dosis de 100 mg/día vía oral, produce una mejoría en la artritis periférica y VSG⁽¹⁴⁶⁾ y resultados similares en otros estudios.

OTROS FÁRMACOS

Bifosfonatos

El principal bifosfonato utilizado es pamidronato. No existen publicados ensayos controlados con placebo o con otros fármacos. Se han publicado distintos estudios⁽¹⁾, casi todos abiertos, solo uno de ellos aleatorizado doble ciego, con dos dosis diferentes⁽¹⁴⁷⁾. La pauta más frecuente es la de 6 ciclos mensuales de 60 mg. Parece eficaz tanto en formas axiales como periféricas, con una mejoría por lo general moderada y lenta y con mejores resultados con las dosis más altas e intervalos más cortos. Tras el tratamiento algunos pacientes presentan rápidamente reactivaciones de la enfermedad. Como sería de esperar mejoran los marcadores de remodelado⁽¹⁴⁸⁾, sin efecto sobre los reactantes de fase aguda.

Este tratamiento podría estar indicado en pacientes con EA refractarios a terapias convencionales y contraindicaciones para tratamiento anti-TNF α , especialmente si presentan osteoporosis u osteopenia.

Talidomida

Los estudios publicados en EA son pocos y de baja calidad, con alta frecuencia de eventos adversos e importante número de abandonos. Por ello, aunque pudiera ser útil en controlar los síntomas axiales o algunos parámetros de laboratorio, por su elevada toxicidad no se recomendaría su uso⁽¹⁾.

TERAPIA BIOLÓGICA

A pesar de que los mecanismos celulares y moleculares de la EA no están bien definidos existe evidencia de una alta expresión de ARN mensajero de

TNF α en el infiltrado mononuclear inflamatorio de distintas biopsias sinoviales de pacientes con EA, así como concentraciones elevadas de TNF α y otras citoquinas proinflamatorias en el suero de pacientes con EA.

Actualmente, los anti TNF α son la única terapia biológica indicada en la EA: adalimumab (ADA), etanercept (ETN), infliximab (IFX), y golimumab (GOL). Se pueden utilizar en monoterapia, sin necesidad de combinarlos con MTX o SSZ. Son eficaces en pacientes con EA con afectación axial y/o periférica refractarios a AINE e inmunomoduladores. La respuesta clínica es rápida y mantenida. Si bien eficaces en cualquier estadio de la enfermedad, la respuesta es superior a mayor actividad clínica y menor evolución de ésta. Son capaces de reducir los signos de inflamación de CV y SI (objetivados con RM), aunque no han demostrado que modifiquen el daño estructural o capacidad de frenar la progresión radiológica de la enfermedad.

Además, disponemos ya de datos de eficacia en manifestaciones extraarticulares como uveítis, amiloidosis, EII, osteoporosis, y podrían jugar un papel en la disminución del riesgo cardiovascular.

Su interrupción se asocia a rebotes de la actividad en numerosas ocasiones, aunque su reintroducción parece eficaz y segura.

No hay estudios comparativos directos entre los distintos anti-TNF α . De manera indirecta, las tasas de respuesta son similares, por lo que la elección concreta de uno u otro dependerá del criterio médico y las circunstancias particulares de cada paciente^(1,121).

Su uso no está exento de efectos adversos potencialmente graves por lo que es necesario que su indicación sea realizada por médicos expertos y un seguimiento estrecho del paciente, con recomendaciones específicas de valoración y manejo publicadas por el consenso SER sobre la gestión de riesgo del tratamiento con terapias biológicas en pacientes con enfermedades reumáticas⁽¹⁴⁹⁾.

Finalmente, dadas sus diferentes estructuras, antigenicidad y mecanismos de acción, la falta de respuesta a uno de los antagonistas no implica necesariamente la ineficacia de otro.

Fármacos anti- TNF α

Se comentan a continuación los fármacos disponibles para el tratamiento de espondiloartritis.

Etanercept (ETN)

La dosis recomendada es de 50 mg a la semana (vía subcutánea), aunque en pacientes con EA la dosis única semanal es igual de eficaz que la de 25 mg 2

veces por semana. En pacientes con EA activa y refractaria a AINE y/o FAME, ETN es significativamente más eficaz en comparación con el placebo en variables como: el dolor en columna vertebral, la función, la rigidez matutina, la movilidad de columna vertebral, la entesitis, la artritis, los índices compuestos como el BASDAI, el BASFI, ASAS20/50/70, los parámetros de laboratorio (VSG, PCR) o la calidad de vida. En la resonancia magnética (RM) de pacientes con EA tratados con ETN se ha constatado mejoría en la inflamación en la columna vertebral. También ETN ha mostrado su baja inmunogenicidad, la mejora sobre los biomarcadores de degradación del cartílago articular y del remodelado óseo, la discapacidad laboral y la disfunción microvascular descrita en estos pacientes. Un estudio ha mostrado que puede disminuir los episodios de uveítis anterior asociada a EA, de manera similar a la SSZ, en relación al grupo control. Finalmente, varios estudios observacionales confirman que se mantiene su eficacia, durante más de 5 años⁽¹⁵⁰⁾.

Infliximab (IFX)

La dosis recomendada en EA es de 5 mg/kg cada 6-8 semanas por vía intravenosa. Algunos estudios han mostrado que con dosis menores, manteniendo los mismos intervalos se consigue una eficacia similar. La mayoría de estudios se han realizado en EA, donde IFX, en pacientes con enfermedad activa y refractaria a AINE y/o FAME y en comparación con el placebo, ha demostrado ser más eficaz tanto para las formas axiales como periféricas, mejorando los parámetros clínicos como la artritis, la entesitis el dolor vertebral, la función, los índices compuestos, como el BASDAI, el BASFI, el ASAS20/50/70, la calidad de vida y los parámetros de laboratorio. En la RM se ha constatado mejoría de la inflamación en la CV y SI. También se ha descrito mejora de la discapacidad laboral, la densidad mineral ósea y, posiblemente, en la comorbilidad cardiovascular. Es también eficaz para disminuir el número de brotes de uveítis y en la enfermedad de Crohn. Los estudios observacionales confirman la eficacia del IFX en los mismos parámetros que los observados en los ensayos clínicos, efecto que se mantiene hasta con 5 años de tratamiento⁽¹⁵¹⁾.

Una comunicación reciente (ACR), de resultados a los 8 años de parece señalar que, si bien la progresión radiológica continúa, es menor del año 5º al 8º que durante los 4 primeros años, hablando en favor de la posibilidad de cierta desaceleración del daño RX. Además los pacientes con sindesmofitos basales con IFX presentaron un número menor de sindesmofitos nuevos⁽¹⁵²⁾.

Adalimumab (ADA)

La dosis recomendada es de 40 mg cada 2 semanas por vía subcutánea. Se ha constatado que, en pacientes con EA activa y refractaria a AINE y/o FAME, y en comparación con el placebo, ADA es estadísticamente superior al placebo a la hora de mejorar el dolor vertebral global y nocturno, la función, la fatiga, la rigidez matutina, la movilidad vertebral, la entesitis, la artritis, los índices compuestos, como el BASDAI, el BASFI, el ASAS20/50/70, la remisión parcial, los parámetros de laboratorio, la calidad de vida, y la discapacidad laboral. En la RM mejora la inflamación vertebral, y algunos biomarcadores que reflejan daño estructura. ADA se ha mostrado eficaz para reducir el número de brotes de uveítis anterior en distintos tipos de EsA. En la enfermedad de Crohn, ADA se ha mostrado eficaz para inducir y mantener la remisión en estos pacientes. Se han publicado recientemente los resultados de eficacia y predictores de respuesta al ADA a 5 años de tratamiento⁽¹⁵³⁾.

Golimumab (GOL)

Se utiliza por vía subcutánea, a dosis de 50 mg/4 semanas. La dosis puede aumentarse a 100 mg/mes en pacientes que pesen más de 100 kg que no hayan alcanzado una respuesta clínica adecuada después de 3 o 4 dosis. En pacientes con EA activa refractaria a AINE y/o FAME, se ha visto que a los 3 meses, el uso de GOL produce una mejoría estadísticamente mayor que el placebo en el ASAS20, y a los 6 meses el ASAS40. Los pacientes tratados con GOL también mejoraron de forma significativa en la VGP, dolor lumbar, rigidez matutina, PCR, puntuaciones del SF-36, BASDAI y BASFI pero no en el BASMI. Otros desenlaces, como la entesitis, la anemia y la productividad laboral, también han mostraron mejoría con el uso de GOL. Se han publicado recientemente los resultados de eficacia a 2 años de tratamiento⁽¹⁵⁴⁾.

Otros tratamientos biológicos

Ninguno de los biológicos siguientes tiene indicación en ficha técnica en el tratamiento de la EA en España. Se comenta la experiencia acumulada en estudios clínicos y revisiones bibliográficas.

Abatacept (ABA)

Son pocos los estudios que valoren la eficacia de ABA en espondiloartritis y en concreto en EA, por lo que su utilización quedaría reservada para casos refractarios a la terapia biológica con anti-TNF α ⁽¹⁵⁵⁾.

Anakinra (ANA)

No ha sido estudiada en profundidad en las EsA, en concreto en EA existen dos estudios abiertos en

pacientes refractarios a AINE con una dosis de Anakinra de 100 mg^(156,157). Los resultados son contradictorios con al no observarse mejoría en uno de los estudios a 6 meses. En definitiva la eficacia de Anakinra parece menor que la de los anti TNF α , por lo que su utilización en la EA se reserva a casos refractarios a la terapia biológica aprobada.

Certolizumab pegol

Ha demostrado su eficacia en manifestaciones extraarticulares de la EA como la enfermedad de Crohn, pero su eficacia en espondiloartritis no ha sido publicada.

Tocilizumab (TOC)

Existen en la literatura casos publicados de buena respuesta a este fármaco en pacientes con EA refractarios a anti-TNF α , alguno de ellos con Crohn⁽¹⁵⁸⁻¹⁵⁹⁾, pero se precisan más estudios para demostrar su eficacia en EA.

Ustekinumab (UST)

Se trata de un anticuerpo monoclonal totalmente humano de la clase IgG1 obtenido por tecnología de ADN recombinante que se une con una elevada afinidad y especificidad a la subunidad p40 de las citoquinas IL-12 e IL-23. Ustekinumab impide que estas citoquinas se unan a su receptor (IL-12R1) expresado en la superficie de los linfocitos T CD4+ y los linfocitos Natural Killer (NK), con lo que inhibe la respuesta inmune mediada por IL-12 e IL-23. Actualmente está indicado en psoriasis en placas de intensidad moderada a grave. Los resultados en EA son esperanzadores ya que ha demostrado su eficacia en otras espondiloartropatías⁽¹⁶⁰⁾ pero aún está en fase de estudio.

Finalmente, resultados preliminares de estudios con otros fármacos, como Sekukinumab o Apremilast, en investigación actualmente, parecen indicar su eficacia en este contexto, especialmente en el caso del primero, pero la bibliografía disponible es todavía escasa.

INDICACIÓN, INICIO, EVALUACIÓN Y CAMBIOS EN EL TRATAMIENTO DE LAS ESPONDILOARTRITIS

Se recomiendan como variables de evaluación de respuesta al tratamiento en la EA el BASDAI, la valoración global del paciente (VGP), el dolor espinal nocturno, la presencia de artritis/entesitis, el DAS-28 y los reactantes de fase aguda (RFA): VSG y PCR. La evaluación de la respuesta al tratamiento farmacológico se debe realizar cada 3 o 4 meses.

Los AINE son el tratamiento de elección en las formas axiales de EA. Se debe de utilizar al menos dos AINE durante un periodo mínimo de tres meses a la dosis máxima recomendada o tolerada, excepto que exista evidencia de toxicidad o contraindicación. Los COXIB también son eficaces teniendo en cuenta las precauciones, en cuanto al riesgo cardiovascular se refiere.

La indicación de anti TNF α ⁽¹²¹⁾ en pacientes con EA axial existe cuando tras 3 meses de tratamiento con AINE persiste un BASDAI ≥ 4 junto con al menos uno de los siguientes criterios:

- VGP ≥ 4 (en una escala de 0-10)
- Dolor nocturno ≥ 4 (en una escala de 0-10)
- Elevación de los RFA
- Es preciso la opinión de un reumatólogo o médico experto en EA

Cuando la afectación sea periférica, además del tratamiento con AINE, como paso previo a la indicación de terapia biológica, debe haberse utilizado en el caso de EA definida SSZ a dosis de 2-3 g/día durante al menos 3 meses. De manera que la indicación se asienta en que si a pesar de tratamiento con al menos 2 AINE, SSZ y tratamientos locales (infiltraciones con glucocorticoides, sinovectomía) persisten durante más de 3 o 4 meses:

- Artritis o entesitis
- VGP ≥ 4 (en una escala de 0-10)
- VSG/PCR elevados
- En el caso de las formas poliarticulares puras: DAS 28 ≥ 3.2

Se considerará que un paciente con EA de predominio axial responde a anti TNF α si tras 3-4 meses de tratamiento se consigue la remisión de la enfermedad o se produce una disminución relativa del BASDAI del 50% (o una disminución absoluta de 2 puntos respecto a los valores previos) y una disminución relativa del 50% (o absoluta de 2 puntos respecto a los valores previos) en al menos uno de los siguientes: VGP, dolor axial nocturno (si ambos previo al tratamiento eran >4), o disminución de VSG y/o PCR (si previamente estaban elevadas).

Se considerará que un paciente con EA de predominio periférico responde a anti TNF α si tras 4 meses de tratamiento se consigue al menos una disminución del 50% en el recuento articular y valoración global del médico y uno de los siguientes: disminución de al menos del 50% de la valoración global del paciente, disminución de al menos del 50% de la VSG y/o PCR, si previamente estaban elevadas.

En las formas de EA poliarticulares puras, el paciente con un anti-TNF α deberá conseguir la remisión clínica (DAS28 $< 2,6$) o al menos reducir su actividad inflamatoria hasta un DAS 28 $< 3,2$. En casos en

los que éste no se alcance, se aceptaría como suficiente un descenso del DAS de 1,2 (desde el nivel previo), para mantener el tratamiento con el anti-TNF α que el clínico considere de elección, salvo que alguno de los tratamientos no biológicos previamente utilizados hubiera sido más efectivo, en cuyo caso se recomienda valorar su reinstauración.

En las formas oligoarticulares, no existe ningún criterio claro de respuesta a anti TNF α , por lo que el clínico deberá evaluar individualmente al paciente y tener en cuenta el tipo de articulación afectada y el impacto que ésta produce en el sujeto para tomar decisiones.

En cuanto al cambio entre anti TNF α estudios recientes confirman la eficacia del cambio de un biológico por otro en pacientes refractarios a un primer anti-TNF. Si a pesar del cambio de biológicos no se alcanza la respuesta terapéutica definida anteriormente pero se observa una mejoría superior al 20% en el BASDAI y del 20% en la valoración de la enfermedad por el paciente y el médico, se considera que se debe mantener el tratamiento con el agente biológico que el clínico considere de elección, salvo que alguno de los tratamientos no biológicos previamente utilizados hubiera sido más efectivo, en cuyo caso se recomienda valorar su reinstauración.

En términos generales no existe evidencia para la recomendación en cuanto al aumento o reducción del espacio entre dosis. Si bien es cierto en aquellos pacientes con mínima actividad clínica de forma mantenida en el tiempo se podría plantear una disminución de dosis o alargar el intervalo de las mismas.

En los pacientes con EA que mantengan una mínima actividad clínica tras la disminución del tratamiento biológico puede valorarse la suspensión del tratamiento. Una reciente revisión sistemática se observó que tras la retirada del fármaco la mayoría de los pacientes tenían un brote de la enfermedad en un tiempo relativamente corto, pero que también su reintroducción era segura y eficaz⁽¹⁶¹⁾.

TRATAMIENTO DE LAS MANIFESTACIONES EXTRAARTICULARES

Afectación ocular

Uveítis

El tratamiento inicial es pautado por el oftalmólogo precisando de glucocorticoides tópicos para controlar la inflamación asociado a agentes ciclopléjicos o midriáticos como la atropina. En ocasiones si la afectación es severa se asocian corticoides sistémicos en pauta descendente. Puede ser preciso realizar inyección perioculares o subteno-

nianas con corticoides depot. En los cuadros crónicos, recurrentes o refractarios a la supresión de esteroides juegan un papel importante los inmunosupresores. En este sentido la SSZ y MTX han demostrado su efectividad. En pocas ocasiones es preciso la utilización de terapia biológica, pero existen datos a favor de anti-TNF para el control del cuadro que avalan su utilización en casos refractarios a inmunosupresores⁽¹⁶²⁾.

En pacientes con un número muy elevado de brotes de UAA recidivante a pesar de tratamiento adecuado se pueden utilizar FAME. ESPOGUIA recomienda el uso de SSZ o MTX (1). Se ha estimado que la presencia de 3 ó más brotes anuales o bien 2 episodios bien identificados en un plazo de 3 meses son indicación para la utilización de FAME⁽¹⁶³⁾. Estos tratamientos también se utilizarían en casos refractarios al tratamiento con GC o con compromiso grave de la función visual.

La SSZ (a dosis de 1,5-3 gr/día) disminuye el número de recidivas de UAA en los pacientes con EsA, así como la gravedad de los brotes, sobre todo en pacientes con EA⁽¹²⁶⁻¹²⁸⁾. En relación con las uveítis anteriores, se ha observado un descenso significativo del número de brotes de tras un año de tratamiento con MTX⁽¹³³⁾, con unas dosis de MTX 7,5 a 20 mg/semana, el número medio anual de brotes pasó de 3,4 a 0,89. Además, el MTX parece eficaz en el tratamiento de la uveítis crónica asociada a espondiloartritis, según algunos estudios^(134,135). En los últimos años, se han publicado artículos que muestran que la inhibición del TNF α es eficaz en la reducción del número de brotes de uveítis en pacientes con EA⁽¹⁶⁴⁻¹⁶⁶⁾, si bien no se han diseñado ECA en los que la medida de desenlace sean los brotes de uveítis, sino que los datos proceden de subanálisis de pacientes con EA tratados con anti-TNF u observaciones retrospectivas, así como tampoco disponemos de comparaciones directas entre fármacos en ECA.

Sin embargo, es excepcional que un paciente con UAA necesite un fármaco biológico, puesto que son cuadros que suelen evolucionar bien con tratamientos locales. La experiencia en el uso de los anti-TNF α es por tanto muy escasa, tanto en los episodios agudos como en la prevención de recidivas. En base a esto, estos fármacos deben reservarse para aquellos pacientes en que todo lo descrito anteriormente no es eficaz, hay intolerancia o en casos seleccionados de afectación del polo posterior del ojo (en los que existe mayor experiencia con su uso y el riesgo visual es mayor), si bien este patrón es excepcional en las EsA.

Tabla 11: **Ejercicio físico**

Tipos de ejercicio
<ul style="list-style-type: none"> • Ejercicio aeróbico: objetivo mejorar la capacidad aeróbica, se utilizan grandes grupos musculares con aumento de la frecuencia cardiaca. Su efecto es más marcado cuando se prolonga en el tiempo. Importante en el control de factores de riesgo cardiovascular. • Ejercicios de potenciación: mejoran la potencia, resistencia y fuerza muscular. Movimientos repetidos contra resistencia. Baja carga y más repeticiones mejoran la resistencia, alta carga y menos repeticiones potencian la fuerza. • Ejercicios de estiramiento: intentan mejorar la rigidez articular. Es de vital importancia tras el ejercicio aeróbico para mejorar la dinámica del músculo.

Afectación cutánea: Psoriasis

los pacientes con EA que desarrollan de manera concomitante psoriasis se beneficiaran de ser evaluados por el dermatólogo para aplicar el tratamiento adyuvante que precise. Las terapias en este sentido se resumen en tratamientos tópicos con corticoides, derivados de la vitamina D o retinoides, emolientes y queratolíticos o fototerapia. En el caso de una psoriasis más extensa o agresiva⁽⁴⁵⁾, si el paciente no está recibiendo terapia sistémica por la EA podría beneficiarse de su instauración (inmunosupresores y/o terapia biológica).

Afectación gastrointestinal

Enfermedad inflamatoria intestinal (EII): Su tratamiento se basa fundamentalmente en el empleo de corticoides (sistémicos, rectales) e inmunomoduladores (5-aminosalicilico, AZA, mercaptopurina y MTX). En casos refractarios estaría indicado iniciar terapia biológica (anti- TNF α)⁽¹⁶²⁾.

Afectación ósea

Osteoporosis: Como los bifosfonatos han demostrado cierto papel en el tratamiento de la EA son por ello los fármacos de elección en el tratamiento inicial de la osteoporosis asociada a EA. De todos modos no existen recomendación en este sentido y el abanico de posibilidades terapéuticas es muy amplio, debiendo ajustarse a las preferencias del médico prescriptor, del paciente y a la comorbilidad asociada. Respecto al tratamiento, y a pesar de que se ha evaluado el efecto del pamidronato sobre la actividad de la enfermedad, sólo un estudio detectó mejoría marcadores de remodelado⁽¹⁴⁸⁾, pero ninguno de ellos ha evaluado el efecto sobre la DMO o las fracturas. En lo que respecta a la actuación sobre la actividad de la enfermedad, una revisión, que incluyó 3 estudios en EA, tratados con anti-TNF, activos y con enfermedad de larga evolución, se

ha documentado un aumento de la DMO lumbar entre 3,6 y 5,6% y en cadera entre 2,2 y 2,6%, si bien todos los estudios tienen poco seguimiento (como máximo 1 año) y ninguno evaluó datos relativos a las fracturas⁽¹⁶⁷⁾.

Afectación cardiovascular

Se recomienda especial atención al control de factores de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, sobrepeso y tabaquismo) debido al aumento del riesgo de eventos cardiovasculares que presentan los pacientes con espondiloartropatías.

TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

Educación y estilo de vida

En las enfermedades crónicas la información que el paciente tiene del desarrollo y pronóstico de su enfermedad es importante. Éste hecho permite afrontar con mayor seguridad su enfermedad, ser parte activa en el tratamiento y un menor impacto psicológico de la misma. Es preciso insistir en el abandono del hábito tabáquico (relacionado con un peor estatus funcional además del mayor riesgo cardiovascular) y realizar una dieta saludable.

Rehabilitación y ejercicio físico

El principal objetivo de la rehabilitación es tratar el dolor, la rigidez, las limitaciones en las actividades cotidianas y prevenir el deterioro funcional. Por una parte están las actividades a realizar por parte del paciente (tabla 11) y por otro lado las aplicadas por los fisioterapeutas (tabla 12). Este grupo de medidas están encaminadas a actuar como tratamiento adyuvante a la terapia farmacológica convencional.

Existe evidencia en la literatura que confirma la utilidad del ejercicio en estos pacientes. En este sentido es importante resaltar la última revisión de la

Tabla 12: **Tratamiento fisioterápico**

Tratamiento de Fisioterapia
<ul style="list-style-type: none">• Calor y frío superficial: disminuyen el dolor y al rigidez.• Termoterapia profunda (microonda, onda corta, ultrasonido): se produce calor a varios centímetros de profundidad.• TENS (transcutaneous electrical nerve stimulation): efecto analgésico.• Magnetoterapia: campo electromagnético sin efecto térmico.• Láser: reacciones fotoquímicas a nivel celular.• Terapia manual: masaje y manipulaciones.• Otras: Balneoterapia, terapia ocupacional.

Colaboración Cochrane, publicada en 2008⁽¹⁶⁸⁾ en la que se destaca que los programas de ejercicios, realizados en domicilio de forma individual o supervisada mejoran la movilidad y la función física de los pacientes. Los ejercicios en grupo son más eficaces que los ejercicios realizados en domicilio sin supervisión y mejoran la movilidad y la sensación global de bienestar. Añadir algunas semanas de estancia en un balneario con ejercicios en grupo supervisados es mejor que los ejercicios en grupo aislados. Asociar ejercicios en piscina (hidroterapia) no muestra beneficios adicionales sobre un programa de ejercicios convencional. Un programa de ejercicios basado en el método RPG consiguió una mejoría algo superior en movilidad y función física respecto a un programa de ejercicios convencional pero las diferencias entre grupos no fueron estadísticamente significativas. Aún necesitamos más información sobre los diferentes tipos de ejercicio, la intensidad, frecuencia y duración con que deben ser realizados para conseguir la máxima mejoría.

BIBLIOGRAFÍA

1. Grupo de trabajo Espoguía. Guía de práctica clínica sobre el manejo de los pacientes con Espondiloartritis [guía en internet]. Madrid: Sociedad Española de Reumatología; 2009. Disponible en: [<http://www.ser.es/practicaClinica/espoguia/index.php>]
2. Collantes E, Zarco P, Muñoz E, Juanola X, Mulero J, Fernández-Sueiro JL, Torre-Alonso JC, Gratacós J, González C, Batlle E, Fernández P, Linares LF, Brito E, Carmona L. Disease pattern of spondyloarthropathies in Spain: description of the first national registry (REGISPONSER) extended report. *Rheumatology (Oxford)* 2007 Aug;46(8):1309-15.
3. Braun J, Bollow M, Remlinger G, Eggens U, Rudwaleit M, Distler A, et al. Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis Rheum* 1998;41(1):58-67.
4. Gran JT, Husby G. The epidemiology of ankylosing spondylitis. *Semin Arthritis Rheum*. 1993;22:319-34.
5. Alexeeva L, Krylov M, Vturin V, Mylov N, Erdesz S, Benevolenskaya L. Prevalence of spondyloarthropathies and HLA-B27 in the native population of Chukotka, Russia. *J Rheumatol*. 1994 Dec;21(12):2298-300.
6. Benevolenskaya LI, Boyer GS, Erdesz S, Templin DW, Alexeeva LI, Lawrence CM. Spondyloarthropathic diseases in indigenous circumpolar populations in Russia and Alaska *Rev Rhum Engl Ed* 1996;63:815-22.
7. Bruges-Armas J, Lima C, Peixoto MJ, Santos P, Mendonca D, da Silva BM, et al. Prevalence of spondyloarthritis in Terceira, Azores: a population based study. *Ann Rheum Dis* 2002 Jun;61(6):551-3.
8. Clunie GP, Koki G, Prasad ML, Richens JE, Bhatia K, Keat A. HLA-B27, arthritis and spondylitis in an isolated community in Papua New Guinea. *Br J Rheumatol* 1990 Apr;29(2):97-100.
9. Gran JT, Husby G, Hordvik M. Prevalence of ankylosing spondylitis in males and females in a young middle-aged population of Tromso, northern Norway. *Ann Rheum Dis* 1985 Jun;44(6):359-67.
10. Hukuda S, Minami M, Saito T, Mitsui H, Matsui N, Komatsubara Y, et al. Spondyloarthropathies in Japan: nationwide questionnaire survey performed by the Japan Ankylosing Spondylitis Society. *J Rheumatol* 2001 Mar;28(3):554-9.
11. Johnsen K, Gran JT, Dale K, Husby G. The prevalence of ankylosing spondylitis among Norwegian Samis (Lapps). *J Rheumatol* 1992 Oct;19(10):1591-4.
12. Khan MA, van der Linden SM. Ankylosing spondylitis and other spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am* 1990 Aug;16(3):551-79.
13. Braun J, Bollow M, Remlinger G, Eggens U, Rudwaleit M, Distler A, et al. Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis Rheum* 1998;41(1):58-67.

14. Saraux A, Guedes C, Allain J, Devauchelle V, Valls I, Lamour A, et al. Prevalence of rheumatoid arthritis and spondyloarthropathy in Brittany, France. *Societe de Rhumatologie de l'Ouest. J Rheumatol* 1999 Dec;26(12):2622-7.
15. Soderlin MK, Borjesson O, Kautiainen H, Skogh T, Leirisalo-Repo M. Annual incidence of inflammatory joint diseases in a population based study in southern Sweden. *Ann Rheum Dis*.2002 Oct;61(10):911-5.
16. Carbone LD, Cooper C, Michet CJ, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Melton LJ, 3rd. Ankylosing spondylitis in Rochester, Minnesota, 1935-1989. Is the epidemiology changing? *Arthritis Rheum* 1992 Dec;35(12):1476-82.
17. Kaipainen-Seppanen O, Aho K, Heliovaara M. Incidence and prevalence of ankylosing spondylitis in Finland. *J Rheumatol* 1997 Mar;24(3):496-9.
18. Muñoz-Fernández S, de Miguel E, Cobo-Ibáñez T, Carmona L, Steiner M, Descalzo MA, Ferreira A, Balsa A, Martín-Mola E; ESPIDEP Study Group. Early spondyloarthritis: results from the pilot registry ESPIDEP. *Clin Exp Rheumatol* 2010 Jul-Aug;28(4):498-503.
19. Muñoz Gomariz, Cisnal del Mazo A, Collantes Estevez E. Validación de criterios diagnósticos y de clasificación de las espondiloartropatías: Estudio multicéntrico en España. *Rev Esp Reumatol* 1994;21:426-9.
20. Kobelt G, Sobocki P, Mulero J, Gratacos J, Pocovi A, Collantes-Estevez E. The burden of ankylosing spondylitis in Spain. *Value Health* 2008 May-Jun;11(3):408-15.
21. Collantes E. Espondiloartropatías. Concepto, Clasificación y Características Generales. In: Pascual E, Rodríguez V, Carbonell J, Gómez-Reino J, eds. *TRATADO DE REUMATOLOGÍA: ARAN Ediciones Madrid (España) 1998.*
22. Braun J, Pincus T. Mortality, course of disease and prognosis of patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol*.2002;20 Suppl 28:S16-22.
23. Rojas-Vargas M, Muñoz-Gomariz E, Escudero A, Font P, Zarco P, Almodovar R, Gratacós J, Mulero J, Juanola X, Montilla C, Moreno E, Collantes-Estevez E. Registro Español de Espondiloartritis de la Sociedad Española de Reumatología Working Group. Signs and symptoms of spondyloarthritis--data from an inception cohort with a disease course of two years or less (REGISPONSER-Early). *Rheumatology (Oxford)* 2009 ;48(4):404-9.
24. Guillemin F, Briancon S, Pourel J, Gaucher A. Long-term disability and prolonged sick leaves as outcome measurements in ankylosing spondylitis. Possible predictive factors. *Arthritis Rheum* 1990;33:1001-6.
25. Sanmartí Sala, R, Cañete Crespillo JD. Espondilitis anquilosante. En: Pascual E, Rodríguez V, Carbonell J, Gómez-Reino JJ (eds). *Tratado de Reumatología. Madrid. Aran 1998;997-1019.*
26. Sieper J, Van de Heijde D, Landewe R, Brandt J, Burgos-Vargas R, Collantes-Estevez E, et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS). *Ann Rheum Dis*.2009;68:784-8.
27. Rudwaleit M, Metter A, Listing J, Sieper J, Braun J. Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis: a reassessment of the clinical history for application of the classification and diagnosis criteria. *Arthritis Rheum*. 2006;54:569-78.
28. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, Dougados M, Hermann R, Landewe R, Maksymowych D, van der Heijde D. The Assessment of Spondyloarthritis International Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*.2009;68 (suppl II):ii1-ii44.
29. Ramos-Remus C, Gómez Vargas A, Guzmán Guzmán JL, Jiménez Gil F, Gámez Nava JL, González-López L et al. Frequency of atlantoaxial subluxation and neurologic involvement in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1995; 22:2120-5.
30. Escudero Contreras A, Torres Delgado EM. Protocolo diagnóstico de sacroileitis. *Medicine* 2005;09;1931-3.
31. Cuende Quintana. Manifestaciones clínicas articulares de la espondilitis anquilosante. *Monografías SER, n2-2004. Ed: medica panamericana. p:81-94.*
32. Gran JT, Husby G. Ankylosing spondylitis in women. *Semin Arthritis Rheum* 1990;19:303-12.
33. Vander Cruyssen B, Muñoz-Gomariz E, Font P, Mulero J, de Vlam K, Boonen A, Vazquez-Mellado J, Flores D, Vastesaeger N, Collantes E. ASPECT-REGIPONSER-RESPONDIA working group. Hip involvement in ankylosing spondylitis: epidemiology and risk factors associated with hip replacement surgery. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49(1):73.
34. Olivieri I, Barozzi L, Padula A. Enthesopathy: clinical manifestations, imaging and treatment. *Bailliere's Clin Rheumatol* 1998;12:665-81.
35. Iñaki Hernando Rubio, Alberto Alonso Ruiz. Espondiloartropatías indiferenciadas. *Semin Fund Esp Reumatol* 2006;7:47-55.
36. McGonagle D, Khan MA, Marzo Ortega H, O'Connor P, Gibon W, Emery P. Enthesitis in spondyloarthropathy. *Curr Opin Rheumatol* 1999;11:244-50.
37. Torre Alonso JC. Espondilitis anquilosante. *Manual SER de las enfermedades reumáticas* 2008;208-14.
38. Antonio Spadaro, Annamaria Iagnocco, Fabio Massimo Perrotta, Mariagrazia Modesti, Antongiulio Scarno, Guido Valesini. Clinical and ultrasonography assessment of peripheral enthesitis in ankylosing spondylitis. *Rheumatology* 2011;50:2080-86.
39. Gritz DC, Wong IG. Incidence and prevalence of uveitis in Northern California; The Northern California

- Epidemiology of Uveitis Study. *Ophthalmology* 2004 Mar;111(3):491-500.
40. Edmunds L, Elswood J, Calin A. New light on uveitis in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1991 Jan;18(1):50-2.
 41. Maksymowych WP, Chou CT, Russell AS. Matching prevalence of peripheral arthritis and acute anterior uveitis in individuals with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1995 Feb;54(2):128-30.
 42. Zeboulon N, Dougados M, Gossec L. Prevalence and characteristics of uveitis in the spondyloarthropathies: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis* 2008 Jul;67(7):955-9.
 43. Chang JH, McCluskey PJ, Wakefield D. Acute anterior uveitis and HLA-B27. *Surv Ophthalmol* 2005;50(4):364-88.
 44. Tay-Keraney ML, Schwmm BL, Lowder C, Dunn JP, Meisler DM, Vitale S, Jabs DA. Clinical features and associated systemic diseases of HLA-B27 uveitis. *Am J Ophthalmol* 1996 Jan;121(1):47-56.
 45. Puig L, Bordas X, Carrascosa JM, Daudén E, Ferrándiz C, Hernan JM, López-Etebaranz JL, Moreno JC, Sánchez-Carazo JL, Vanaclocha F, Vázquez-Veiga H; Grupo Español de Psoriasis de la Academia Española de Dermatología y Venereología. Consensus document on the evaluation and treatment of moderate-to-severe psoriasis. Spanish psoriasis group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. *Actas Dermosifiliogr* 2009 May;100(4):277-86.
 46. Finlay AY. Current severe psoriasis and the Rule of Tens. *Br J Dermatol* 2005;152: 861-7.
 47. Leirisalo-Repo M, Turunen U, Stenman S, et al. High frequency of silent inflammatory bowel disease in spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1994;37:23.
 48. Sicilia B, Vicente R, Gomollon F. Enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa: discusión de la epidemiología clásica. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2009;39(4).
 49. Rudaleit M, Baeten D. Ankylosing spondylitis and bowel disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006;20:451.
 50. Vosse D, Feldtkeller E, Erlendsson J, et al. Clinical vertebral fractures in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2004;31:1981.
 51. Mundwiler ML, Siddique K, Dym JM, et al. Complications of the spine in ankylosing spondylitis with a focus on deformity correction. *Neurosurg Focus* 2008;24:E6.
 52. Vosse D, Landewé R, van der Heijde D, et al. Ankylosing spondylitis and the risk of fracture: results from a large primary care-base nested case-control study. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1839.
 53. Ramos-Remus C, Gómex-Vargas A, Guzman-Guzman JL, et al. Frequency of atlantoaxial subluxation and neurologic involvement in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1995;22:2120.
 54. Bartleson JD, Cohen MD, Harrington TM, et al. Cauda equina syndrome secondary to long-standing ankylosing spondylitis. *Ann Neurol* 1983;14:662.
 55. Sant Sm, O'Connell D. Cauda equina syndrome in ankylosing spondylitis: a case report and review of the literature. *Clin Rheumatol* 1995;14:224.
 56. Ea Hk, Lioté F, Lot G, Bardin T. Cauda equina syndrome in ankylosing spondylitis: successful treatment with lumboperitoneal shunting. *Spine* 2010 Nov 15;35(24):E1423-9.
 57. Ahn UN, Ahn UM, Nallamshetty L, Springer BD, Buchowski JM, Funches L, Garrett Es, Kostuik JP, Kebaish KM, Sponseller PD. Cauda equina syndrome in ankylosing spondylitis (the CES-AS syndrome): meta-analysis of outcomes after medical and surgical treatments. *J Spinal Disord* 2001 Oct;14(5):427-33.
 58. Cornec D, Devauchelle Pensec V, Joulin SJ, Saraux A. Dramatic efficacy of infliximab in cauda equina syndrome complicating ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2009 Jun;60(6):1657-60.
 59. Peters MJ, van der Horst-Bruinsma IE, Dijkmans BA, Nurmohamed MT. Cardiovascular risk profile of patients with spondyloarthropathies, particularly ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2004 Dec;34(3):585-92.
 60. Han C, Robinson Dw Jr, Hackett MV, et al. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2006;33:2167.
 61. Eder L, Sadek M, McDonald-Blumer H, Gladman DD. Aortitis and spondylarthrititis-an unusual presentation: case report and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 2010;39:510.
 62. Slobodin G, Naschitz JE, Zuckerman E, et al. Aortic involvement in rheumatic diseases. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24:S41.
 63. Vinsonneau U, Brondex A, Mansourati J, et al. Cardiovascular disease in patients with spondyloarthropathies. *Joint Bone Spine* 2008;75:18.
 64. Brunner F, Kunz A, webwer U, Kissling R. Ankylosing spondylitis and heart abnormalities: do cardiac conduction disorders, valve regurgitation and diastolic dysfunction occur more often in male patients with diagnosed ankylosing spondylitis for over 15 years than in the normal population? *Clin Rheumatol* 2006;25:24.
 65. Boushea DK, Sundstrom WR. The pleuropulmonary manifestations of ankylosing spondylitis. *Semin Arthritis Rheum* 1989;18:277.
 66. Quismorio FP Jr. Pulmonary involvement in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Pulm Med* 2006;12:342.
 67. Lee CC, Lee SH, Chang IJ, et al. Spontaneous pneumothorax associated with ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:1538.

68. Kchir MM, Mtimet S, Kochbati S, et al. Bronchoalveolar lavage and transbronchial biopsy in spondyloarthropathies. *J Rheumatol* 1992;19:913.
69. Gratacós J, Collado A, Sanmartí R, et al. Coincidental amyloid nephropathy and IgA plomerulonephritis in a patient with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1993;20:1613.
70. Lance NJ, Curran JJ. Amyloidosis in a case of ankylosing spondylitis with a review of the literatura. *J Rheumatol* 1991;18:100.
71. Karberg K, Zochling J, Sieper J, et al. Bone loss is detected more frequently in patients with ankylosing spondylitis with syndesmophytes. *J Rheumatol* 2005;32:1290.
72. Gratacós J, Collado A, Pons F, et al. Significant loss of bone mass in patients with early, active ankylosing spondylitis: a followup study. *Arthritis Rheum* 1999;42:2319.
73. Dos Santos FP, Constantin A, Laroche M, et al. Whole body and regional bone mineral density in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2001;28:547.
74. Montala N, Juanola X, Collantes E, Muñoz-Gomariz E, Gonzalez C, Gratacos J, Zarco P, Fernandez Sueiro JL, Mulero J, Torre-Alonso JC, Batlle E, Carmona L. Prevalence of vertebral fractures by semiautomated morphometry in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2011 May;38(5):893-7.
75. El Maghraoui A, Borderie D, Cherruau B, et al. Osteoporosis, body composition, and bone turnover in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1999;26:2205.
76. Bessant R, Harris C, Keat A. Audit of the diagnosis, assessment, and treatment of osteoporosis in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2003;30:779-82.
77. Brewerton DA, Hart FD et al. Ankylosing spondylitis and HLA-B27. *Lancet* 1993;904-7.
78. Taurog JD. The role of HLA-B27 in spondyloarthritis. *J Rheumatol* 2010 Dec;37(12):2606-16.
79. ChatziKyriakidou A, Voulgari PV, Drosos AA. What is the role of HLA-B27 in spondyloarthropathies?. *Autoimmun Rev* 2011 Jun;10(8):464-8.
80. Chung HY, Machado P, Van der Heijde D, D'Agostino MA, Dougados M. HLA-B27 positive patients differ from HLA-B27 negative patients in clinical presentation and imaging: results from the DESIR cohort of patients with recent onset axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1930-36.
81. Reveille JD, Arnett FC Spondyloarthritis: update on pathogenesis and management. *Am J Med* 2005;118:592-60.
82. Castrejón I, Sanz J. Radiografía convencional: BASRI total y SASSS. *Reumatol Clin* 2010;6(S1):33-36.
83. McKay K, Brophy S, Mack C, Doran M, Calin A. The development and validation of a radiographic grading system for the hip in ankylosing spondylitis : the bath ankylosing spondylitis radiology hip index. *J Rheumatol* 2000;27:2866-72.
84. Brophy S, McKay K, Al-Saidi A, Taylor G, Calin A. The natural history of ankylosing spondylitis as defined by radiological progression. *J Rheumatol* 2002;29:1236-43.
85. D'Agostino MA, Said-Nahal R, Hacquard-Bouder C, Brasseur JL, Dougados M, Breban M: Assessment of peripheral enthesitis in the spondylarthropathies by ultrasonography combined with power Doppler: a cross-sectional study. *Arthritis Rheum.* 2003;48:523-533.
86. Alcalde M, Acebes JC, Cruz M, González-Hombrado L, Herrero-Beaumont G, Sánchez-Pernaute O: A Sonographic Enthesitic Index of lower limbs is a valuable tool in the assessment of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1015-1019.
87. Kamel M, Eid H, Mansour R: Ultrasound detection of heel enthesitis: a comparison with magnetic resonance imaging. *J Rheumatol* 2003;30:774-778.
88. Olivieri I, Barozzi L, Padula A, de Matteis M, Pierro A, Cantini F, Salvarani C, Pavlica P: Retrocalcaneal bursitis in spondyloarthropathy: assessment by ultrasonography and magnetic resonance imaging. *J Rheumatol* 1998;25:1352-1357.
89. de Miguel E, Cobo T, Muñoz-Fernández S, Naredo E, Usón J, Acebes JC, Andréu JL, Martín-Mola E. Validity of enthesitis ultrasound assessment in spondyloarthropathy. *Ann Rheum Dis* 2009 Feb;68(2):169-74.
90. Muñoz-Fenández S, de Miguel E, Cobo-Ibañez T, Madero R, Ferreira A, Hidalgo MV, Schilncker A, Martín-Mola E. Enthesitis inflammation in recurrent acute anterior uveitis without spondylarthritits. *Arthritis Rheum* 2009 Jul;60(7):1985-90.
91. Naredo E, Batlle-Gualda E, García-Vivar ML, García-Aparicio AM, Fernández-Sueiro JL, Fernández-Prada M, Giner E, Rodríguez-gómez M, Pina MF, Medina-Luezas JA, Toyos FJ, Campos C, Gutiérrez-Polo R, Ferrer MA, Martínez O, Díaz-Torne C, Gonzalez T, Campos S, Queiro R, Castaño-Sánchez M, Aznar JJ, Bustabad S, Paez-Camino M, Tuneu R, Ruiz T, Mateo L, PujolM, Ponce A, Ros I, Gallegos A, Moreno J, Gumbau D, Sianes M, Poveda-Elices MJ, Romero-Gómez M, Raya E; Ultrasound Group of the Spanish Society of Rheumatology. Power Doppler ultrasonography assessment of entheses in spondyloarthropathies: response to therapy of enthesial abnormalities. *J Rheumatol* 2001 Oct;37(10):2110-7.
92. de Miguel E, Muñoz-Fernández S, Castillo C, Cobo-Ibañez T, Martín-Mola E. Diagnosis accuracy of enthesitis ultrasound in the diagnosis of early spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011 Mar;70(3):434-9.
93. Baraliakos X, Hermann KG, Landewe R, Listing J, Golder W, Brandt J, Rudwaleit M, Bollow M, Sieper J,

- van der Heijde D, Braun J: Assessment of acute spinal inflammation in patients with ankylosing spondylitis by magnetic resonance imaging: a comparison between contrast enhanced T1 and short tau inversion recovery (STIR) sequences. *Ann Rheum Dis* 2005,64:1141-1144.
94. Maksymowych W, Lambert R J. Magnetic resonance imaging for spondyloarthritis--avoiding the mine-field. *J Rheumatol* 2007;34(2):259-65.
95. van der Heijde Dm, Landewé RB, Hermann KG, Jurik AG, Maksymowych WP, Rudwaleit M, O'Connor PJ, Braun J. Application of the OMERACT filter to scoring methods for magnetic resonance imaging of the sacroiliac joints and the spine. Recommendations for a research agenda at OMERACT 7. *J Rheumatol*. 2005;32(10):2042-7.
96. Landewe RB, Hermann KG, van der Heijde DM, Baraliakos X, Jurik AG, Lambert RG, et al. Scoring sacroiliac joints by magnetic resonance imaging. A multiple-reader reliability experiment. *J Rheumatol* 2005;32:2050-5.
97. Lukas C, Braun J, van der Heijde D, Hermann KG, Rudwaleit M, Ostergaard M, et al. Scoring inflammatory activity of the spine by magnetic resonance imaging in ankylosing spondylitis: a multireader experiment. *J Rheumatol* 2007;34:862-70.
98. Muche B, Bollow M, Francois RJ, Sieper J, Hamm B, Braun J: Anatomic structures involved in early- and late-stage sacroileitis in spondyloarthritis. *Arthritis Rheum* 2003,48:1374-1384.
99. Blum U, Buitrago-Tellez C, Mundinger A, Krause T, Laubenberger J, Vaith P, Peter HH, Langer M: Magnetic resonance imaging (MRI) for detection of active sacroileitis – a prospective study comparing conventional radiography, scintigraphy, and contrast enhanced MRI. *J Rheumatol* 1996,23:2107-2115.
100. Puhakka KB, Jurik AG, Schiottz-Christensen B, Hansen GV, Egund N, Christiansen JV, Stengaard-Pedersen K: Magnetic resonance imaging of sacroileitis in early seronegative spondylarthropathy. Abnormalities correlated to clinical and laboratory findings. *Rheumatology* 2004,43:234-237.
101. Braun J, Bollow M, Eggens U, König H, Distler A, Sieper J: Use of dynamic magnetic resonance imaging with fast imaging in the detection of early and advanced sacroileitis in spondyloarthropathy patients. *Arthritis Rheum* 1994,37:1039-1045.
102. Bollow M, Braun J, Hamm B, Eggens U, Schilling A, König H, Wolf KJ: Early sacroileitis in patients with spondyloarthropathy: evaluation with dynamic gadolinium-enhanced MR imaging. *Radiology* 1995,194:529-536.
103. Hanly JG, Mitchell MJ, Barnes DC, MacMillan L: Early recognition of sacroileitis by magnetic resonance imaging and single photon emission computed tomography. *J Rheumatol* 1994,21:2088-2095.
104. Baraliakos X, Listing J, Rudwaleit M, Sieper J, Braun J. The relationship between inflammation and new bone formation in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther* 2008;10(5):R104.
105. Maksymowych WP. MRI in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol* 2009 Jul;21(4):313-7.
106. Chiowchanwisawakit P, Lambert RG, Conner-Spady B, Maksymowych WP. Focal fat lesions at vertebral corners on magnetic resonance imaging predict the development of new syndesmophytes in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2011 Aug;63(8):2215-25.
107. Rudwaleit M, Schwarzlose S, Hilgert ES, Listing J, Braun J, Sieper J. MRI in predicting a major clinical response to anti-tumour necrosis factor treatment in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2008 Sep;67(9):1276-81.
108. Bennett AN, McGonagle D, O'Connor P, Hensor EM, Sivera F, Coates LC, Emery P, Marzo-Ortega H: Severity of baseline magnetic resonance imaging-evident sacroilitis and HLA-B27 status in early inflammatory back pain predict radiographically evident ankylosing spondylitis at eight years. *Arthritis Rheum* 2008,58:3413-341.
109. Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. Criteria of the classification of spondylarthropathies. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1990;57:85-9.
110. Dougados M, Van der Linden S, Juhlin R, et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1991;34:1218-27.
111. Collantes E, Veroz R, Escudero A, Muñoz E, Muñoz MC, Ciscal A, et al. Can some cases of 'possible' spondyloarthropathy be classified as 'definite' or 'undifferentiated' spondyloarthropathy? Value of criteria for spondyloarthropathies. Spanish Spondyloarthropathy Study Group. *Joint Bone Spine* 2000;67(6):516-20.
112. Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984 Apr;27(4):361-8.
113. Rudwaleit M, Khan MA, Sieper J. The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: do we need new criteria? *Arthritis Rheum* 2005 Apr;52(4):1000-8.
114. Gofton JP, Lawrence JS, Bennett PH, Burch TA. Sacroilitis in eight populations. *Ann Rheum Dis* 1966 Nov;25(6):528-33.
115. Sieper J, Rudwaleit M. Early referral recommendations for ankylosing spondylitis (including pre-radiographic and radiographic forms) in primary care. *Ann Rheum Dis* 2005 May;64(5):659-63.

116. Muñoz-Fernández S, Carmona L, Collantes E, Mulero J, García-Yébenes MJ, de Miguel E, Almodovar R, Fernández-Carballido C, Llorente JF, Gobbo M; Esperanza Group. A model for the development and implementation of a national plan for the optimal management of early spondyloarthritis: the Esperanza Program. *Ann Rheum Dis*. 2011; 70(5): 827-30.
117. Fernández Carballido C; en nombre del Grupo Esperanza. Diagnóstico precoz de las Espondiloartropatías en España: el programa Esperanza. *Reumatol Clin*. 2010 Mar; 6S1: 6-10.
118. Rudwaleit M, Landewe R, van der Heijde D, Listing J, Brandt J, Braun J, et al. The Development of Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) Classification Criteria for Axial Spondyloarthritis (Part I): Classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. *Ann Rheum Dis* 2009 Jun;68(6):770-6.
119. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The Development of Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) Classification Criteria for Axial Spondyloarthritis (Part II): Validation and Final Selection. *Ann Rheum Dis* 2009 Mar 17.
120. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, Akkoc N, Brandt J, Braun J, et al. New ASAS classification criteria for peripheral spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2009 Jun;68(6):777-83.
121. Juanola Roura X, Zarco Montejo P, Sanz Sanz J, Muñoz Fernández S, Mulero Mendoza J, Linares Ferrando LF, Gratacós Masmitja J, García de Vicuña R, Fernández Carballido C, Collantes Estevez E, Batlle Gualda E, Ariza Ariza R, Loza Santamaría E. Documento SER de consenso sobre el uso de terapias biológicas en la espondilitis anquilosante y otras Espondiloartritis, excepto la artritis psoriásica. *Reumatol Clin*. 2011; 7(2): 113-23.
122. Wanders A, Heijde D, Landewe R, Behier JM, Calin A, Olivieri I, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum* 2005 Jun;52(6):1756-65.
123. Fármacos modificadores de la enfermedad A. Prada Ojeda et al. *Semin Fund Esp Reumatol* 2010;11(3):107-14.
124. Chen J, Liu C. Is sulfasalazine effective in ankylosing spondylitis? A systematic review of randomized controlled trials. *J Rheumatol* 2006 Apr;33(4):722-31.
125. Braun J, Zochling J, Baraliakos X, Alten R, Burmester G, Grasedyck K, et al. Efficacy of sulfasalazine in patients with inflammatory back pain due to undifferentiated spondyloarthritis and early ankylosing spondylitis: a multicentre randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2006 Sep;65(9):1147-53.
126. Dougados M, Berenbaum F, Maetzel A, Amor B. [Prevention of acute anterior uveitis associated with spondylarthropathy induced by salazosulfapyridine]. *Rev Rhum Ed Fr* 1993.Jan;60(1):81-3.
127. Benitez-Del-Castillo JM, Garcia-Sanchez J, Iradier T, Banares A. Sulfasalazine in the prevention of anterior uveitis associated with ankylosing spondylitis. *Eye* 2000 Jun;14 (Pt 3A):340-3.
128. Muñoz-Fernández S, Hidalgo V, Fernández-Melon J, Schlincker A, Bonilla G, Ruiz-Sancho D, et al. Sulfasalazine reduces the number of flares of acute anterior uveitis over a one-year period. *J Rheumatol* 2003 Jun;30(6):1277-9.
129. Chen J, Liu C, Lin J. Methotrexate for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006(4):CD004524.
130. Kirnap M, Demir H, Sigan YT, Koc H, Ozsoy O. Efficacy and side effects of low dose methotrexate treatment in the patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2000;27(Suppl 59):57.
131. Sampaio-Barros PD, Costallat LT, Bertolo MB, Neto JF, Samara AM. Methotrexate in the treatment of ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 2000;29(3):160-2.
132. Biasi D, Carletto A, Caramaschi P, Pacor ML, Maleknia T, Bambara LM. Efficacy of methotrexate in the treatment of ankylosing spondylitis: a three-year open study. *Clin Rheumatol* 2000;19(2):114-7.
133. Muñoz-Fernández S, García-Aparicio AM, Hidalgo MV, Platero M, Schlincker A, Bascones ML, et al. Methotrexate: an option for preventing the recurrence of acute anterior uveitis. *Eye (Lond)* 2009 May;23(5):1130-3.
134. Kiss S, Letko E, Qamruddin S, Baltatzis S, Foster CS. Long-term progression, prognosis, and treatment of patients with recurrent ocular manifestations of Reiter's syndrome. *Ophthalmology* 2003 Sep;110(9):1764-9.
135. Samson CM, Waheed N, Baltatzis S, Foster CS. Methotrexate therapy for chronic noninfectious uveitis: analysis of a case series of 160 patients. *Ophthalmology* 2001 Jun;108(6):1134-9.
136. Feagan BG, Rochon J, Fedorak RN, Irvine EJ, Wild G, Sutherland L, et al. Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. The North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med* 1995 Feb 2;332(5):292-7.
137. Ei-Matary W, Vandermeer B, Griffiths AM. Methotrexate for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(3):CD007560.
138. van Denderen JC, van der Paardt M, Nurmohamed MT, de Ryck YM, Dijkmans BA, van der Horst-Bruinsma IE. Double blind, randomised, placebo controlled study

- of leflunomide in the treatment of active ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2005 Dec;64(12):1761-4.
139. Haibel H, Rudwaleit M, Braun J, Sieper J. Six months open label trial of leflunomide in active ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2005 Jan;64(1):124-6.
140. Holtmann MH, Gerts AL, Weinman A, Galle PR, Neurath MF. Treatment of Crohn's disease with leflunomide as second-line immunosuppression : a phase I open-label trial on efficacy, tolerability and safety. *Dig Dis Sci*. 2008 Apr;53(4):1025-32.
141. de Vries J, Baarsma GS, Zaal MJ, Boen-Tan TN, Rothova A, Buitenhuis HJ, et al. Cyclosporin in the treatment of severe chronic idiopathic uveitis. *Br J Ophthalmol*. 1990 Jun;74(6):344-9.
142. Brandt J, Buss B, Sieper JK, Braun J. Efficacy of treatment with sulfasalazine versus azathioprine in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2000;27(Suppl. 59):55-6.
143. Ardizzone S, Bollani S, Manzionna G, Imbesi V, Colombo E, Bianchi Porro G. Comparison between methotrexate and azathioprine in the treatment of chronic active Crohn's disease: a randomised, investigator-blind study. *Dig Liver Dis* 2003 Sep;35(9):619-27.
144. Steven MM, Morrison M, Sturrock RD. Penicillamine in ankylosing spondylitis: a double blind placebo controlled trial. *J Rheumatol* 1985 Aug;12(4):735-7.
145. Bernacka K, Tytman K, Sierakowski S. Clinical application of D-penicillamine in ankylosing spondylitis: a 9-month study. *Med Interne* 1989 Oct-Dec;27(4):295-301
146. Sadowska-Wroblewska M, Garwolinska H, Maczynska-Rusiniak B. A trial of cyclophosphamide in ankylosing spondylitis with involvement of peripheral joints and high disease activity. *Scand J Rheumatol* 1986;15(3):259-64.
147. Maksymowych WP, Jhangri GS, Fitzgerald AA, LeClercq S, Chiu P, Yan A, et al. A sixmonth randomized, controlled, double-blind, dose-response comparison of intravenous pamidronate (60 mg versus 10 mg) in the treatment of nonsteroidal antiinflammatory drug refractory ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2002;46(3):766-73.
148. Cairns AP, Wright SA, Taggart AJ, Coward SM, Wright GD. An open study of pulse pamidronate treatment in severe ankylosing spondylitis, and its effect on biochemical markers of bone turnover. *Ann Rheum Dis*. 2005 Feb;64(2):338-9.
149. J Gómez Reino, E Loza, JL Andreu, A Balsa, E Batlle, J D Cañete, E Collantes Estévez, C Fernández Carballido, JL Fernández Sueiro, R García Vicuña, I González-Álvoro, C González Fernández, X Juanola, LF Linares, JL Marengo, E Martín Mola, M Moreno Ramos, J Mulero Mendoza, S Muñoz-Fernández, R Queiro, P Richi Alberti, J Sanz, J Tornero Molina, P Zarco Montejo y L Carmona. Consenso SER sobre la gestión de riesgo del tratamiento con terapias biológicas en pacientes con enfermedades reumáticas. *Reumatología clínica*. 2011;7(5):284-298.
150. Brandt J, Listing J, Haibel H, Sorensen H, Schwegig A, Rudwaleit M, et al. Long-term efficacy and safety of etanercept after readministration in patients with active ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:342-8.
151. Baraliakos X, Listing J, Rudwaleit M, Brandt J, Alten R, Burmester G, et al. Safety and efficacy of readministration of infliximab after longterm continuous therapy and withdrawal in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2007;34:510-5.
152. Baraliakos X, Haibel H, Listing J, Sieper J, Braun J. Radiographic Progression in Ankylosing Spondylitis – Results After up to 8 Years of Infliximab Treatment. *Arthritis Rheum* 2011, 63(10) suppl. S208.
153. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Brown LS, Lavie F, Pangan AL. Early response to adalimumab predicts long-term remission through 5 years of treatment in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2011 Nov 29. [Epub ahead of print]
154. Braun J, Deodhar A, Inman RD, van der Heijde D, Mack M, Xu S, Hsu B. Golimumab administered subcutaneously every 4 weeks in ankylosing spondylitis: 104-week results of the GO-RAISE study. *Ann Rheum Dis*. 2011 Nov 11. [Epub ahead of print]
155. Olivieri I, D'Angelo S, Mennillo GA, Pistone G, Scarano E, Padula A. Abatacept in spondyloarthritis refractory to tumour necrosis factor alpha inhibition. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(1):151-2.
156. Fleischmann RM, Schechtman J, Bennett R, Handel ML, Burmester GR, Tesser J, et al. Anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist (r-metHuIL-1ra), in patients with rheumatoid arthritis: A large, international, multicenter, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2003;48(4):927-34.
157. Tan AL, Marzo-Ortega H, O'Connor P, Fraser A, Emery P, McGonagle D. Efficacy of anakinra in active ankylosing spondylitis: a clinical and magnetic resonance imaging study. *Ann Rheum Dis* 2004;63(9):1041-5.
158. Wendling D, Bossert M, Prati C. Short-term effect of IL-6 inhibition in spondylarthritis. *Joint Bone Spine* 2010;77:624-5.
159. Brulhart L, Nissen MJ, Chevallier P, Gabay C. Tocilizumab in a patient with ankylosing spondylitis and Crohn's disease refractory to TNF antagonists. *Joint Bone Spine* 2010;77:625-6.
160. Kavanaugh A, Menter A, Mendelsohn A, Shen YK, Lee S, Gottlieb AB al. Effect of ustekinumab on physical

- function and health-related quality of life in patients with psoriatic arthritis: a randomized, placebo-controlled, phase II trial. *Curr Med Res Opin* 2010 Oct;26(10):2385-92.
161. Abad MA, Ortiz A, Loza E, Martínez López JA, Rosario MP, Carmona L. Eficacia de la suspensión de biológicos en la EA controlada 2009.
162. Dirk E et al. Treatment of ankylosing spondylitis and extra-articular manifestations in everyday rheumatology practice. *Rheumatology* 2009;48:1029-35.
163. Muñoz-Fernandez S, Martín-Mola E. Uveitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006; 20(3):487-505.
164. Braun J, Baraliakos X, Listing J, Sieper J. Decreased incidence of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis treated with the anti-tumor necrosis factor agents infliximab and etanercept. *Arthritis Rheum* 2005 Aug;52(8):2447-51.
165. Rudwaleit M, Rodevand E, Holck P, Vanhoof J, Kron M, Kary S, et al. Adalimumab effectively reduces the rate of anterior uveitis flares in patients with active ankylosing spondylitis: results of a prospective open-label study. *Ann Rheum Dis* 2009 May;68(5):696-701.
166. Guignard S, Gossec L, Salliot C, Ruysse-Witrand A, Luc M, Duclos M, et al. Efficacy of tumour necrosis factor blockers in reducing uveitis flares in patients with spondylarthropathy: a retrospective study. *Ann Rheum Dis* 2006;5(12):1631-4.
167. Barnabe C, Hanley DA. Effect of tumor necrosis factor alpha inhibition on bone density and turnover markers in patients with rheumatoid arthritis and spondyloarthropathy. *Semin Arthritis Rheum* 2009 Oct;39(2):116-22.
168. Dagfinrud H, Kvien TK, Hagen KB. Physiotherapy interventions for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2008(1):CD002822.
169. Catalina: catálogo en línea de instrumentos de medida en reumatología. Madrid: Sociedad Española de Reumatología; 2009, Disponible en: [http://www.ser.es/investigacion/Herramientas_Interes/Indices_Cuestionarios.php]