



**Guía de Práctica Clínica
sobre el manejo de los
pacientes con
Espondiloartritis**

2009

Índice

Índice	2
Datos generales del documento	3
1. Metodología	11
2. Antecedentes	18
2.1. Concepto	18
2.2. Importancia de las EsA.....	19
2.3. Variabilidad en el manejo de las EsA	20
3. Diagnóstico.....	21
3.1. Sospecha de EsA	21
3.2. Criterios diagnósticos en las EsA.....	27
4. Evaluación	35
4.1. Consideraciones generales	35
4.2. Primera evaluación del paciente con/con sospecha de EsA.....	38
4.3. Evaluación durante el seguimiento de la EsA	51
4.4. Instrumentos de medida para cada dominio a evaluar	53
4.5. Comorbilidad en las EsA.....	68
5. Tratamiento farmacológico	73
5.1. Consideraciones generales	73
5.2. Fármacos (eficacia y seguridad).....	73
5.3. Otros tratamientos farmacológicos (eficacia y seguridad)	90
5.4. Cambios y evaluación del tratamiento	94
5.5. Tratamiento con agentes anti-TNF α (eficacia y seguridad)	101
5.6. Fármacos biológicos no antagonistas del TNF α	107
5.7. Tratamiento del dolor	113
5.8. Tratamiento de las EsA en situaciones especiales.....	113
6. Otros tratamientos	137
6.1. Educación y modificación en el estilo de vida	137
6.2. Rehabilitación	138
6.3. Tratamiento local e intraarticular	154
6.4. Tratamiento quirúrgico en las EsA.....	157
6.5. Radiación.....	159
7. Manifestaciones extra articulares.....	160
7.1. Uveítis	160
7.2. Psoriasis	165
7.3. Enfermedad inflamatoria intestinal.....	177
8. Espondilitis anquilosante	180
9. Artritis psoriásica	207
10. El paciente y la enfermería en las EsA	237
Bibliografía.....	241

Datos generales del documento

Entidades colaboradoras

La **Sociedad Española de Reumatología (SER)** es una organización sin ánimo de lucro, la promotora de la guía de práctica clínica (GPC) y quien estableció la necesidad, el grupo inicial de investigadores que debían desarrollarla y los tiempos de producción. Estableció el contrato con el financiador en los límites que aseguraran la independencia de los contenidos de la guía.

La **Unidad de Investigación (UI) de la SER** llevó a cabo la preselección de los panelistas, desarrolló la metodología, coordinó las reuniones y la elaboración de la GPC, incluidas las revisiones de la evidencia.

Abbott fue la entidad que financió la elaboración de esta GPC y, junto con la SER, verificaba si las tareas previstas en la guía se realizaban en tiempo y forma.

Esta guía debe citarse:

Sociedad Española de Reumatología. Grupo de trabajo ESPOGUIA. Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de los Pacientes con Espondiloartritis. [[Monografía en internet]]. Madrid: Sociedad Española de Reumatología. 2009.

Grupo ESPOGUÍA

El grupo ESPOGUIA, autor de esta GPC, está constituido por los siguientes grupos de personas, de quienes se ha extraído un resumen de su *curriculum vitae* (CV) y se han hecho explícitos sus posibles conflictos de intereses.

Coordinadores

- Loreto Carmona. Reumatóloga y epidemióloga. Directora de la UI de la SER.
- Estibaliz Loza. Reumatóloga e investigadora en la UI de la SER.
- Juan Antonio Martínez López. Reumatólogo en formación Post-MIR, Hospital de la Princesa y UI de la SER.

Panelistas

Los expertos que han elaborado las recomendaciones de esta guía, citados por orden alfabético son:

- **Raquel Almodóvar González. Reumatología. Fundación Hospital Alcorcón, Madrid.**

Licenciada en Medicina por la Universidad Complutense de Madrid (1997). Especialista en Reumatología vía MIR (Hospital Doce de Octubre de Madrid, 1998-2002). Miembro de los proyectos REGISPONSER, ESPERANZA, Escuela de espondilitis y Escuela

GRESSER. Miembro de la Junta Directiva de la SORCOM (2008-2009). Miembro del grupo GRESSER.

- **Manuel Arias**

- **Enrique Batlle Gualda. Reumatología. Hospital Universitario de Alicante, Alicante.**

Licenciado en Medicina por la Universidad Autónoma de Barcelona (1978). Especialista en Reumatología vía MIR (Hospital General Universitario de Alicante, 1980-1983). Doctor en Medicina (Universidad de Alicante, 1992). Profesor Asociado de Medicina, Universidad Miguel Hernández. Especialista Universitario en Economía de la Salud y Gestión de los Servicios Sanitarios y Sociales (Universidad de Alicante, 1993). Profesor de la Escuela de Ecografía de la Sociedad Española de Reumatología, 2007. Miembro de panel de expertos de GUIPCAR y de diferentes documentos de consenso de la SER. Evaluador y asesor en proyectos científicos para agencias públicas y entidades privadas. Colaborador como revisor en diferentes revistas de la especialidad y de Medicina Interna. Miembro del grupo GRESSER y ECOSER.

- **Pedro Carpintero Benítez. Traumatología y Cirugía Ortopédica. Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.**

Licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad de Sevilla (1975). Especialista en Traumatología vía MIR (Hospital Reina Sofía de Córdoba, 1975-1979). Doctor en Medicina (Universidad de Córdoba, 1982). Miembro de diversos paneles de expertos (Grupo de Estudio e Investigación en Osteoporosis de la SECOT, Grupo de Tumores del Aparato Locomotor de la SECOT). Miembro de diferentes comités editoriales de revistas de la especialidad. Actualmente traumatólogo del Servicio de Traumatología del Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba y Profesor Titular de Traumatología de la Universidad de Córdoba.

- **Eduardo Collantes Estévez. Reumatología. Hospital Reina Sofía, Córdoba.**

Jefe del Servicio de Reumatología del Hospital Universitario Reina Sofía. Professeur Associé á la Faculté de Medicine COCHIN-PORT ROYAL de l'Université de Paris V. René Descartes, 1990-1991. Director Académico del Máster Universitario Oficial en Metodología de la Investigación en Ciencias de la Salud del Departamento de Medicina de la Universidad de Córdoba. Profesor Titular de Reumatología de la Universidad de Córdoba. Miembro constituyente de ASAS Working Group. Coordinador del Grupo Español de Estudio de Espondiloartritis de la SER (GRESSER).

- **David Díaz Valle. Oftalmología. Hospital Clínico San Carlos, Madrid.**

Licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad de Sevilla (1989). Especialista en Oftalmología vía MIR (Hospital Clínico San Carlos de Madrid, 1991-94). Doctor en Medicina (Universidad Complutense de Madrid, 1995). Miembro del Comité Científico del Grupo de Estudio Multicéntrico de Uveítis (GEMU). Premio Hermenegildo Arruga en 2005 al oftalmólogo menor de 40 años más destacado a nivel nacional. Miembro de diferentes comités editoriales de revistas de la especialidad (coordinador de la revista Superficie Ocular y córnea y pertenencia al Comité Editorial de la revista Studium Ophthalmologicum). Actualmente Jefe de Sección de la Unidad de Superficie e Inflamación Ocular del Servicio de Oftalmología del Hospital Clínica San Carlos de Madrid y Profesor Asociado de Oftalmología de la Universidad Complutense de Madrid.

- **Alejandro Escudero Contreras. Reumatología. Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.**

Licenciado en Medicina por la Universidad de Córdoba (1995). Especialista en Reumatología vía MIR. Doctor en Medicina (Universidad de Córdoba, 2006). Profesor Asociado de Reumatología de la Universidad de Córdoba. Máster Universitario Oficial en Metodología de la Investigación en Ciencias de la Salud del Departamento de Medicina de la Universidad de Córdoba.

- **Mariano Tomás Flórez García. Rehabilitación y Medicina Física. Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid.**

Licenciado en Medicina y Cirugía Universidad de Salamanca. Especialista en Rehabilitación y Medicina Física vía MIR (Hospital Ramón y Cajal de Madrid). Doctor en Medicina. Jefe de la Unidad de Rehabilitación del Hospital Universitario Fundación Hospital Alcorcón (HUFA). Profesor Asociado de Ciencias de la Salud de la Universidad Rey Juan Carlos. Director de la página web de la Sociedad Española de Rehabilitación y Medicina Física (SERMEF). Miembro del panel de expertos GUIPCAR 2007.

- **Fernando García Pérez. Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid.**

Licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad Complutense de Madrid (1985). Especialista en Rehabilitación y Medicina Física (Hospital Ramón y Cajal de Madrid, 1988-1991). Facultativo Especialista de Área de Rehabilitación del Hospital Universitario Fundación Alcorcón (HUFA). Profesor Asociado de Ciencias de la Salud de la Universidad Rey Juan Carlos. Profesor invitado en varias ocasiones al Master de Valoración de Discapacidad de la Universidad Autónoma de Madrid durante los últimos años. Miembro del panel de expertos GUIPCAR 2007. Miembro del Consejo de Redacción de la Revista de Rehabilitación.

- **Juan Luis Garrido Castro. Asociación Cordobesa de Enfermos Afectados de Espondilitis (ACEADE), Córdoba.**

Ingeniero en Automática y Electrónica Industrial por la Universidad de Córdoba (2003). Profesor Asociado del Departamento de Informática y Análisis Numérico (área de Ingeniería de Sistemas y Automática) de la Universidad de Córdoba. Vocal de investigación de ACEADE. Enfermo de espondilitis anquilosante desde hace más de 10 años. Ha participado en numerosos proyectos de investigación relacionados con la espondilitis como Ingeniero especialista en Biomecánica y como paciente.

- **Ana Gutiérrez Casbas. Especialista en Aparato Digestivo. Hospital General Universitario de Elche.**

Licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad de Alicante (1992). Especialista en Aparato Digestivo vía MIR (Hospital General Universitario de Alicante, 1993-1996). Doctora en Medicina (Universidad de Alicante (1997). Múltiples publicaciones sobre enfermedad inflamatoria intestinal.

- **Luis Francisco Linares Ferrando. Reumatología. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia.**

Licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad de Murcia (1981). Especialista en Reumatología vía MIR (Hospital Primero de Octubre de Madrid, 1982-1985). Doctor en Medicina (Universidad de Murcia, 1994). Ex-Presidente de la Sociedad Murciana de

Reumatología (2001-2004). Vocal de la Sociedad Española de Reumatología (2004-2008). Miembro del grupo GRESSER, REGISPONSER y ESPERANZA. En la actualidad reumatólogo del Servicio de Reumatología del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia y Profesor Asociado de Reumatología de la Universidad de Murcia.

- **Ramón Mazzucchelli Esteban. Reumatología. Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid.**

Licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad Autónoma de Madrid (1987). Especialista en Reumatología vía MIR (Hospital Universitario Puerta de Hierro de Madrid, 1999-2001). Investigador colaborador de varios proyectos de la SER. Miembro del Grupo de Trabajo de revisores de la evidencia de la SER. Actualmente reumatólogo del Servicio de Reumatología del Hospital Universitario Fundación Alcorcón de Madrid.

- **Manuel José Moreno Ramos. Reumatología. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia.**

Licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad de Granada (1991). Especialista en Reumatología vía MIR (Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia, 1993-1996). Doctor en Medicina (Universidad de Murcia, 2003). Miembro del Grupo GRESSER, Proyecto ESPERANZA, REGISPONSER, Escuela GRESSER y Escuela de Espondilitis. Revisor de la Revista Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Vocal de la Sociedad Murciana de Reumatología en los periodos 2002-2004 y 2005-2007 y actualmente Vicepresidente de dicha Sociedad Científica. Actualmente Reumatólogo del Servicio de Reumatología del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia.

- **Juan Mulero Mendoza. Reumatología. Hospital Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid.**

Licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad de Murcia (1977 Madrid). Especialista en Reumatología vía MIR (Hospital Puerta de Hierro de Madrid, 1979-1983). Doctor en Medicina (Universidad Autónoma de Madrid, 1990). Jefe de Servicio de Reumatología del Hospital Puerta de Hierro Majadahonda. Profesor Asociado de Reumatología de la Universidad Autónoma de Madrid. Ex Secretario General de la Sociedad Española de Reumatología. Ex Vicepresidente de la Sociedad Española de Reumatología. Miembro de ASAS. Miembro de diferentes comités editoriales de revistas de la especialidad.

- **Laura Muñoz**

- **María Carmen Muñoz Villanueva. Técnico Superior de Investigación. Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba**

Licenciada en Medicina y Cirugía por la Universidad de Córdoba (1987). Doctora en Medicina (Universidad de Córdoba, 1999). Experto Universitario en Epidemiología e Investigación Clínica (Escuela Andaluza de Salud Pública y Universidad de Granada, 1999). Investigadora estabilizada mediante Programa I3SNS del Instituto de Salud Carlos III y la Fundación Progreso y Salud (desde 2008), con ejercicio en el Hospital Universitario Reina Sofía y en el Instituto Maimónides para la Investigación Biomédica en Córdoba (IMIBIC). Miembro de GRESSER. Vocal del Comité de Ensayos Clínicos del Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba. Miembro del Comité Científico del Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba.

- **Verónica Pérez Guijo**
- **Rubén Queiro Silva. Reumatología. Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA), Oviedo.**

Licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad de Santiago de Compostela (1990). Especialista en Reumatología vía MIR (Hospital Central de Asturias de Oviedo 1990-1994). Doctor en Medicina (Universidad de Oviedo, 2005). Miembro de diversos paneles de expertos (Plan Estratégico de Divulgación y Relación con los Medios de la Sociedad Española de Reumatología, Grupo de Estudio de las Espondiloartritis de la SER, Escuela GREESER, Escuela de espondilitis). Premio a la Excelencia en Investigación de la Fundación Española de Reumatología (2008). Presidente de la Sociedad Asturiana de Reumatología (bienios 2005-07 y 2007-09). Actualmente reumatólogo de la Sección de Reumatología del HUCA de Oviedo. Autor y coautor de más de 50 artículos sobre espondiloartritis, artritis psoriásica y síndromes autoinflamatorios en revistas de divulgación nacional e internacional.

- **Francisco Javier Quirós Donate. Reumatología. Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid.**

Licenciado en Medicina por la Universidad Autónoma de Madrid (1981). Especialista en Reumatología vía MIR (Fundación Jiménez Díaz de Madrid, 1983-1986). Doctor en Medicina (Universidad Autónoma de Madrid, 1991). Ex-Secretario General de la Sociedad de Reumatología de la Comunidad de Madrid (SORCOM). Investigador Colaborador en varios proyectos de la SER. Redactor del Boletín de la SER. Premio Nacional de Investigación Fundación Iñigo Álvarez de Toledo (1990). Premio Fondo Hospital (1991). Actualmente reumatólogo del Servicio de Reumatología del Hospital Universitario Fundación Alcorcón de Madrid.

- **Diana P. Ruiz Genao. Dermatología. Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid.**

Licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad Autónoma de Madrid (1998). Especialista en Dermatología vía MIR (Hospital Universitario de la Princesa de Madrid, 1999-2003). Actualmente dermatólogo del Servicio de Dermatología de la Fundación Hospital Alcorcón en Madrid.

- **Alejandro Tejedor Varillas. Especialista en Medicina de Familia y Comunitaria. CS Las Ciudades Área X SERMAS, Madrid.**

Licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad Complutense de Madrid (1981). Especialista en Medicina de Familia y Comunitaria vía MIR (Hospital Doce de Octubre y Área X INSALUD de Madrid, 1989-1991). Coordinador EAP del Área X de Madrid durante ocho años. Coordinador del Grupo Nacional de Trabajo de Reumatología de la SEMFYC. Coordinador del Grupo Nacional de Trabajo de Reumatología de la Sociedad Madrileña de Medicina de Familia y Comunitaria. Coordinador del Grupo de Trabajo: Técnicas de Infiltración del Aparato Locomotor en Atención Primaria.

- **Juan Carlos Torre Alonso. Reumatología. Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid.**

Licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad de Oviedo, 1982. Especialista en Reumatología vía MIR (1983-1987). Profesor Titular de Reumatología de la Universidad de Oviedo. Miembro del GRAPPA (Comité Internacional para el estudio de la artritis psoriásica). Miembro del Comité de Selección de trabajos de la Revista Española de

Reumatología. Miembro del Comité Nacional de Redacción de la Revista Selecciones de Annals of the Rheumatic Diseases. Miembro del Comité de Evaluación de la Sociedad Española de Reumatología SER (Congresos).

Revisores

Los investigadores que han realizado la síntesis de la evidencia científica, citados por orden alfabético son:

- **Miguel Ángel Abad Hernández. Reumatología. Hospital Virgen del Puerto de Plasencia, Cáceres.**

Licenciado en Medicina por la Universidad Complutense de Madrid (1991). Especialista en Reumatología vía MIR (Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid, 1994-1997). Facultativo Especialista de Área del Hospital Virgen del Puerto (Plasencia). Perteneció al Grupo de Reumatología Basada en la Evidencia de la SER, participando en la elaboración de varias revisiones sistemáticas y en GUIPCAR.

- **Cayetano Alegre de Miquel. Reumatología. Hospital Universitario Valle de Hebrón y Instituto Universitario Dexeus, Barcelona.**

Licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad Autónoma de Barcelona (1975). Especialista en Reumatología vía MIR (Hospital Malalties Reumàtiques de Barcelona, 1976-1979). Doctor en Medicina (Universidad Autónoma de Barcelona, 1991). Miembro del Grupo de Revisores de la Sociedad Española de Reumatología (SER). Miembro del Grupo de expertos de Fibromialgia de la SER. Colaborador en la guía GUICAR de la SER. Vicepresidente de la Sociedad Catalana de Reumatología (2002-2006). Secretario de la SER (1990-1992) y posteriormente Vocal de la Junta (1996-2000). Miembro de diferentes Comités editoriales de revistas de la especialidad. Actualmente Jefe Clínico del Servicio de Reumatología del Hospital Valle de Hebrón de Barcelona y Jefe del Servicio de Reumatología del Instituto Dexeus de Barcelona.

- **Tatiana Cobo Ibáñez. Reumatología. Hospital Infanta Sofía, Madrid.**

Licenciada en Medicina y Cirugía por la Universidad Complutense de Madrid (1998). Especialista en Reumatología vía MIR (Hospital Universitario La Paz de Madrid, 2000-2004). Miembro del Comité evaluador para el congreso Nacional de la Sociedad Española de Reumatología. Miembro del Grupo de Reumatología Basada en la Evidencia de la SER. Actualmente reumatóloga del Servicio de Reumatología del Hospital Infanta Sofía de Madrid.

- **José De La Mata Llord. Reumatología. Clínica del Valle, Madrid.**

Licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad Autónoma de Madrid (1988). Especialista en Reumatología vía MIR (Hospital Doce de Octubre de Madrid, 1989-2003). Doctor en Medicina (Universidad de Alcalá de Henares, 2002). Miembro de diversas sociedades científicas nacionales e internacionales (SER, SORCOM, ACR, ASBMR). Miembro del Grupo de Reumatología Basada en la Evidencia de la SER. Actualmente reumatólogo del Servicio de Reumatología de La Clínica del Valle de Madrid y Director del Gabinete de estudios de Reumatología y Enfermedades Autoinmunes ARI.

- **M^a Rosa González Crespo. Reumatología. Hospital Doce de Octubre, Madrid.**

Facultativo Especialista de Área del Servicio de Reumatología del Hospital Doce de Octubre. Doctora en Medicina (Universidad Complutense de Madrid). Máster en Análisis y Gestión de la Ciencia y la Tecnología (Universidad Carlos III de Madrid). Especialista en Metodología de la Investigación Clínica CUSP Universidad Autónoma.
- **Jesús Maese Manzano. Reumatología. Madrid.**

Licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad Complutense de Madrid (1977). Especialista en Reumatología (Escuela Profesional de Reumatología, Facultad de Medicina, UCM, 1980). Máster en Salud Pública (Centro Universitario de Salud Pública, 1998). Máster en Salud y Medio Ambiente (CUSP, 1997-1999). Obtuvo la suficiencia investigadora con el Diploma de Estudios Avanzados (UCM, 2003). Formación académica en Metodología de la Investigación, Farmacoeconomía (ENS), Estadística y evaluación de la evidencia (SER). Realizó la monitorización de diversos proyectos epidemiológicos (EMECAR, PROAR, SERAP) en la Unidad de Investigación de la Fundación Española de Reumatología (2001-2006). Diplomado en Valoración Médica de Incapacidades (Escuela Nacional Medicina del Trabajo, 2008). Revisor desde 2004 en el Grupo de Trabajo de Reumatología Basada en la Evidencia.
- **Betina Nishishinya. Reumatología. Hospital Asil de Granollers, Barcelona.**

Licenciado en Medicina y Cirugía en la Universidad Nacional del Nordeste (Corrientes, Argentina, 1992). Especialista en Reumatología de la Universidad de Medicina de Buenos Aires (UBA) y la Sociedad Argentina de Reumatología (SAR) (Buenos Aires, Argentina, 1995-1997). Colaboradora del Centro Cochrane Iberoamericano y Servicio de Epidemiología, (Casa de Convalecencia, Hospital de la Santa Creu y San Pau, Barcelona). Médica de Urgencias y Atención Domiciliaria (Nivel III) en el Hospital Asil de Granollers. Miembro del Grupo de Trabajo de Reumatología Basada en la Evidencia (RBE). Miembro de la REIDE (Red Española de Investigadores de Dolencias de Espalda). Máster sobre “Programa de Efectividad Clínica” (2000-2001). Cursando el Programa de Doctorado en Salud Pública y Metodología de la Investigación Biomédica en la Universidad Autónoma de Barcelona, Departamento de Pediatría, Obstetricia, Ginecología y Medicina Preventiva (Facultad de Medicina).
- **Ana Ortiz García. Reumatología. Hospital Universitario de la Princesa, Madrid.**

Licenciada en Medicina y Cirugía por la Universidad de Alcalá de Henares (1991). Especialista en Reumatología vía MIR (Hospital Universitario de la Princesa de Madrid, 1994-1997). Doctor en Medicina (Universidad Autónoma de Madrid, 2004). Actualmente reumatólogo del Servicio de Reumatología del Hospital Universitario de la Princesa.
- **Claudia Alejandra Pereda Testa, reumatóloga, Clínica Mediterráneo, Almería.**

Médico especialista en Reumatología por la Universidad de Buenos Aires. Doctora en Medicina (Universidad de Sheffield, Reino Unido). Reumatóloga de la Clínica Mediterráneo de Almería. Revisora Grupo de Trabajo de Reumatología Basada en la Evidencia de la SER.

Financiación

Esta GPC, promovida por la SER, fue financiada por Abbott. El contrato que se firmó entre la Fundación Española de Reumatología (FER), entidad empleadora del personal de la UI de la SER, y coordinadora de los pagos a los panelistas y revisores como única intermediaria, y el laboratorio farmacéutico, establecía la total independencia de los participantes del laboratorio, el cual no podía influir sobre el contenido, y se comprometía a financiar la GPC incluso en el supuesto de que la evidencia contradijera la indicación de cualquiera de sus productos.

Cómo usar la GPC

Esta GPC está organizada en capítulos. Cada uno de ellos está referido a los distintos apartados del manejo de la enfermedad: diagnóstico, evaluación, tratamiento, posibles complicaciones extra-articulares, etc.

Cada capítulo lleva insertadas una o más recomendaciones (resaltadas en verde y en negrita) y a continuación una justificación o explicación más amplia del porqué se ha hecho cada una. La recomendación se acompaña además por este orden del nivel de evidencia, grado de recomendación y nivel de acuerdo medio (entre corchetes). Se ha intentado que las recomendaciones sean claras y prácticas. Pero además, se ha buscado flexibilidad, una característica necesaria para que la GPC sea aplicable en el mundo real donde nos encontramos, con circunstancias variables (disponibilidad de ciertas tecnologías, entrenamiento, preferencias personales del paciente, etc.), que pueden afectar a la toma de decisiones clínicas; de modo que, en ocasiones, se deja a criterio del usuario de la GPC la elección entre varias posibilidades, que a juicio del panel, son igualmente válidas.

Hay varios documentos a los que esta GPC referencia que pueden ser de gran utilidad para el médico que atienda estos pacientes tanto para su evaluación, seguimiento o toma de decisiones terapéuticas. Además, también se puede acceder a los documentos fuentes de la evidencia que apoyan a las distintas recomendaciones. A todos estos documentos se puede acceder desde el vínculo del índice en la GPC electrónica o desde el vínculo en la referencia en el texto.

Hemos creado además una “Guía de referencia rápida”, que recoge de forma breve las recomendaciones de la guía y que está disponible además en formato papel.

1. Metodología

Las GPC son recomendaciones desarrolladas de forma sistemática para ayudar al profesional sanitario y al paciente a tomar las decisiones adecuadas en circunstancias clínicas específicas. Su objetivo es proporcionar recomendaciones explícitas fácilmente comprensibles para los usuarios con la intención definida de influir en la práctica de los clínicos. Para superar las barreras a su implantación, el contenido de las recomendaciones debe tener un grado de evidencia fuerte, ser compatible con las recomendaciones ya existentes, debe hacer menos compleja la toma de decisiones, y no requerir el aprendizaje o uso de demasiadas nuevas habilidades.

La metodología que se ha utilizado para la elaboración de ESPOGUIA es la adecuada al desarrollo de recomendaciones, e incluye el desarrollo de grupos nominales de expertos, encuestas Delphi, y revisión sistemática de la literatura. El desarrollo de la guía en todo momento ha tenido en cuenta el instrumento AGREE [1] para la evaluación de GPC, como una pauta de calidad de la propia ESPOGUIA.

Constitución de los distintos paneles implicados en el desarrollo de la guía

El panel de expertos

El panel de expertos se constituyó a partir de una solicitud a todos los miembros del Grupo de Trabajo SER para el Estudio de las Espondiloartropatías (GRESSER), y de UI de la SER. El grupo GRESSER está formado por especialistas en el cuidado o la investigación en espondiloartritis (EsA). Es un grupo de trabajo activo de la SER desde 1999.

Se decidió que el panel contara con un máximo de 20 miembros, por lo que se establecieron unos criterios de selección, además de la aceptación a participar. Los criterios fueron:

- 1) Multidisciplinario, es decir, que en el panel debía haber no sólo reumatólogos sino también otros especialistas cuya opinión contribuyese a mejorar el manejo de las EsA o a mejorar la metodología de elaboración de recomendaciones. Un oftalmólogo, un gastroenterólogo, un rehabilitador, un médico de familia y un dermatólogo, por ejemplo.
- 2) Un CV adecuado, es decir, que en virtud de su trayectoria profesional, la opinión de los expertos del panel fuese respetada en la comunidad científica de la que forman parte.
- 3) Diversidad geográfica, con representación razonable de diversas comunidades autónomas de nuestro país.
- 4) Diversidad en el nivel asistencial, para que las recomendaciones tuvieran sentido en atención hospitalaria o extrahospitalaria.
- 5) Diversidad en el nivel académico, de manera que se represente tanto el punto de vista de los centros docentes o con gran desarrollo académico y de investigación, como el punto de vista de profesionales que manejan pacientes en centros con menos desarrollo académico.
- 6) Representación de hombres y mujeres en el panel.
- 7) Además se sugirió la inclusión de una enfermera y un paciente.

Las **tareas** de los panelistas fueron:

- 1) Definir el contenido de la guía y su alcance.

- 2) Elaborar las recomendaciones.
- 3) Elaborar las definiciones.
- 4) Revisar y contribuir a la síntesis de la evidencia.
- 5) Redactar aspectos no previstos y que surgieran en el desarrollo de la GPC.

A todos se les solicitó que aseguraran su disponibilidad durante el tiempo en que se desarrollara la ESPOGUIA, y además el CV y un documento en el que expresaran sus conflictos de intereses. No se excluyó a ningún participante por conflictos de interés dado que los posibles conflictos de los panelistas estaban compensados. Los panelistas recibieron una compensación a modo de dietas por reunión a la que atendieron y tras finalizar su capítulo correspondiente.

El panel de revisores

Las revisiones sistemáticas fueron realizadas por miembros del Grupo de Trabajo SER de Reumatología Basada en la Evidencia. Este grupo está formado por reumatólogos entrenados y con experiencia en revisiones sistemáticas, cuyo interés principal es la utilización y diseminación de las herramientas de la llamada Medicina Basada en la Evidencia dentro del colectivo de reumatólogos españoles. En la actualidad, el grupo está formado por 25 reumatólogos que han trabajado en numerosas revisiones sistemáticas siguiendo la metodología propuesta por la Colaboración Cochrane.

Los revisores fueron remunerados por la asistencia a reuniones y por revisión finalizada.

Grupo nominal para el establecimiento del alcance, definiciones y tareas

Una vez seleccionados los panelistas, y habiendo estos aceptado a participar, se convocaron a una reunión de grupo nominal. En esta reunión, se les expuso la metodología de la GPC, incluyendo una introducción teórica sobre la diferencia entre recomendaciones, consensos y GPC, y el instrumento AGREE. Además, se les solicitó a los panelistas que hicieran un trabajo previo para que en la reunión se pudieran establecer el objetivo, usuarios, organización y necesidades de revisión de la literatura. El establecimiento de todos estos aspectos se votó en secreto durante la reunión, aceptándose como consenso un acuerdo mayor del 60%.

A todos los panelistas se les facilitó en la primera reunión una guía de redacción más un dossier con una actualización de todas las revisiones sistemáticas, GPC y consensos que hubieran aparecido en el campo del manejo y tratamiento de las EsA:

- Recomendaciones para el tratamiento de la espondilitis anquilosante (EA), tanto de ASA/EULAR como del 3e[2, 3].
- Guías clínicas y consensos para el tratamiento con anti-TNF α en la EA y la artritis psoriásica (Aps)[4-7].
- Recomendaciones para el tratamiento de las EsA[8].
- Revisiones Cochrane de EsA.

Elaboración del primer borrador de ESPOGUIA

Los panelistas comenzaron la redacción de sus capítulos correspondientes inmediatamente tras la reunión del grupo nominal. A cada capítulo se le asignó un coordinador, y dos colaboradores.

Se solicitó a los panelistas que la redacción de sus recomendaciones proporcionara consejos prácticos y específicos sobre los temas que abordasen. Se les pidió explícitamente que sus recomendaciones estuviesen basadas en el balance riesgo/beneficio para el paciente, y no tuvieran en cuenta los costes en sus consideraciones. Es decir, la recomendación debía hacerse siempre pensando en qué sería lo más adecuado para el paciente, consistentemente con el objetivo de mejorar la calidad asistencial.

Desarrollo de las revisiones sistemáticas

Los revisores llevaron a cabo las revisiones sistemáticas de las preguntas consensuadas con los expertos siguiendo la metodología habitual del grupo (desarrollada en cada revisión).

Una documentalista (MPR) y un coordinador (JAML) revisaron todas las estrategias de búsqueda para que los términos utilizados para la selección de la población, intervención y de los desenlaces fueran homogéneos entre revisiones, y facilitaron los documentos seleccionados para la revisión. La búsqueda de la literatura se realizó en Octubre de 2008 en las siguientes bases de datos:

- MEDLINE
- Embase
- Cochrane central

Se ha realizado una búsqueda por grupo de fármacos. Cada una de estas búsquedas incluye términos comunes referidos a la enfermedad y al tipo de estudios. La búsqueda por grupos de fármacos se especificará en cada revisión sistemática que están referenciadas en el texto de la ESPOGUIA.

Las revisiones realizadas se muestran en la [Tabla 1](#):

Tabla 1. Revisiones sistemáticas realizadas.

TIPO	PREGUNTA
Diagnóstico	Utilidad diagnóstica de las pruebas de imagen (ECO, RM de sacroilíacas (Gadolinio, STIR...), Rx) para identificar pacientes que evolucionarán a EA.
Eficacia	Eficacia de AINE, MTX, SSZ, LEF, anti-TNF, talidomida, bifosfonatos, anakinra, abatacept, ciclofosfamida y clorambucil en la EA (síntomas axiales, entesopatía, reducción del daño estructural por Rx (BASRI, mSSAS), artritis periférica)
Eficacia	Eficacia de AINE, MTX, SSZ, LEF, anti-TNF, talidomida, bifosfonatos, anakinra, abatacept, ciclofosfamida y clorambucil en la Aps (síntomas axiales, entesopatía, reducción del daño estructural por Rx (BASRI, mSSAS), artritis periférica)
Eficacia	Eficacia de AINE, MTX, SSZ, LEF, anti-TNF, talidomida, bifosfonatos, anakinra, abatacept, ciclofosfamida y clorambucil en la ESI (síntomas axiales, entesopatía, reducción del daño estructural por Rx (BASRI, mSSAS), artritis periférica)
Eficacia	¿Son igual de eficaces (reducción del daño estructural) los AINE tomados de forma continua que de forma intermitente en la Aps?
Eficacia	Eficacia de la suspensión de la terapia biológica en EA controlada con estos fármacos
Eficacia	Eficacia de los FAME y terapias anti-TNF en la uveítis

Seguridad	¿Aumentan los AINE las recaídas en la Aps?
Seguridad	¿Cuál es la seguridad del uso de fármacos biológicos en pacientes con afectación pulmonar (intersticial)?

Abreviaturas: Rx=radiografía simple; ECO=ecografía; RM=resonancia magnética nuclear; EA=espondilitis anquilosante; AINE=antiinflamatorio no esteroideo; MTX=metotrexato; SSZ=salazopirina; LEF=leflunomida; BASRI=he Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index; Aps=artritis psoriásica; FAME=fármacos modificadores de la enfermedad.

Todas las revisiones se adaptaron a un formato de edición consensuado para facilitar la interpretación posterior.

Desarrollo de las recomendaciones

Paralelamente al desarrollo de las revisiones sistemáticas, se solicitó al panel de expertos que emitiera recomendaciones para su capítulo correspondiente.

Estas recomendaciones se compilaron en un documento de trabajo y se solicitó a los panelistas que dieran su opinión o que clarificaran aspectos concretos de la recomendación.

Una vez realizadas las revisiones, estas fueron remitidas al panel de expertos para su valoración y para que evaluaran inicialmente el grado de apoyo de la evidencia a sus recomendaciones.

Reunión final y establecimiento de la fuerza de las recomendaciones

Se convocó tanto a expertos como a revisores para que pusieran en común los resultados de las revisiones y las recomendaciones asociadas y se discutieran entre los miembros del grupo.

Para la graduación del nivel de evidencia y de la fuerza de la recomendación se utilizaron los niveles del Oxford Center of Evidence-Based Medicine [9]. Esta clasificación permite calcular la fuerza de las recomendaciones y a evaluar la calidad de la evidencia basándose en el mejor diseño para la pregunta (tabla 2).

Tabla 2. Niveles de Evidencia del Oxford Center of Evidence-Based Medicine[9].

GR	NE	Eficacia y seguridad	Eficacia y seguridad de fármacos (misma clase)	Pronóstico	Diagnóstico	Diagnóstico diferencial, prevalencia
A	1a	RS de EC (con homogeneidad*)	RS de EC "head-to-head" (con homogeneidad*)	RS de cohortes de inicio (con homogeneidad*); CDR [†] validadas en diferentes poblaciones	RS de estudios de diagnóstico nivel 1 (con homogeneidad*); CDR de estudios 1b multicéntricos	RS de estudios de cohortes prospectivos (con homogeneidad*)
	1b	EC individual (con IC estrecho)	EC "head-to-head" con outcomes clínicos importantes	Estudio de cohortes de inicio individual con > 80% seguimiento; CDR [†] validada en 1 población	Estudio de cohortes validatorio** con buenos estándares de referencia ⁺⁺⁺ ; CDR [†] validada en un centro	Estudio de cohortes prospectivo con buen seguimiento****
	1c	EC "todos o ninguno" [§]		Serie de casos "todos o ninguno"	Splns y SnOuts absolutos ^{††}	Serie de casos "todos o ninguno"
B	2a	RS (con homogeneidad*) de estudios de cohortes	EC "head-to-head" con outcomes surrogados validados ^{‡‡}	RS (con homogeneidad*) de estudios de cohortes retrospectivos o grupos control en ECs	RS (con homogeneidad*) de estudios de diagnóstico de nivel>2	RS (con homogeneidad*) de 2b y estudios mejores
	2b	Estudio individual de cohortes (o EC	EC de diferentes drogas v. placebo en pacientes	Estudio de cohortes retrospectivo o	Estudio de cohortes exploratorio** con buenos	Estudio de cohortes retrospectivo o con bajo

		de baja calidad; p.e., <80% seguimiento)	similares o diferentes con outcomes importantes clínicamente o surrogados validados	seguimiento de placebos en EC; Derivación de CRD [†] o validada en media muestra solo §§§	estándares de referencia ⁺⁺⁺ ; Derivación de CRD [†] o validada en media muestra solo §§§ o bases de datos	seguimiento
	2c	"Outcomes" Research; estudios ecológicos		"Outcomes" Research		Estudios ecológicos
	3a	RS de estudios caso-control (con homogeneidad*)	Análisis subgrupo de EC de diferentes drogas v. placebo en pacientes similares o diferentes con outcomes clínicos importantes o surrogados validados		RS de estudios ≥3b (con homogeneidad*)	RS de estudios ≥3b (con homogeneidad*)
	3b	Estudio individual caso-control	EC de diferentes drogas v. placebo en pacientes similares o diferentes con outcomes surrogados no validados		Estudio no consecutivo o que no aplica de forma consistente estándares de referencia	Estudio no consecutivo de cohortes o población muy limitada
C	4	Series de casos (y estudios de cohortes o casos-control de baja calidad §§)	Estudios observacionales y bases de datos administrativas con outcomes clínicamente importantes	Series de casos y estudios de pronóstico de baja calidad***	Estudio de casos y controles o con estándar de referencia malo o no independiente	Series de casos o que no se ajusta a estándares de referencia
D	5	Opinión de expertos sin evaluación crítica explícita o basada en fisiología, ciencia básica o principios	Opinión de expertos sin evaluación crítica explícita o basada en fisiología, ciencia básica o principios o en estudios no aleatorizados con outcomes surrogados no validados	Opinión de expertos sin evaluación crítica explícita o basada en fisiología, ciencia básica o principios	Opinión de expertos sin evaluación crítica explícita o basada en fisiología, ciencia básica o principios	Opinión de expertos sin evaluación crítica explícita o basada en fisiología, ciencia básica o principios

Abreviaturas: GR=grado/fuerza de la recomendación; NE=nivel de evidencia; RS=revisión sistemática; EC=ensayo clínico; CDR=clinical decision rule (regla de decisión clínica);

Notas: Los usuarios deben añadir un signo negativo "-" para advertir del nivel que falla en la intención de dar una respuesta concluyente como resultado de: 1) BIEN un estudio aislado con un intervalo de confianza ancho, o 2) Una revisión sistemática con heterogeneidad controvertida. En estos casos la evidencia no es concluyente, por lo que solo puede dar lugar a recomendaciones del grado D.

* Por homogeneidad entendemos la ausencia de controversia en la heterogeneidad ya sea estadística o de diseño. Pueden existir revisiones con heterogeneidad estadística pero que no sea relevante desde el punto de vista clínico.

† Regla de Decisión Clínica. (Se trata de algoritmos o sistema de puntuación que llevan a la estimación de un pronóstico o a una clasificación diagnóstica)

‡ Ver nota número 1 arriba con respecto a cómo comprender, evaluar y utilizar ensayos u otros estudios con amplios intervalos de confianza.

§ Se cumplen cuando todos los pacientes murieron antes de que se dispusiera del tratamiento, pero ahora algunos sobreviven con él; o cuando algunos pacientes murieron antes del tratamiento, pero ninguno murió con él.

§§ Por cohorte de mala calidad entendemos aquellas que o bien no definen bien los grupos de comparación o las medidas no son del todo ciegas o realizadas de la misma y objetiva manera, o el seguimiento es incompleto o demasiado corto, o no se tienen en cuenta variables confusoras importantes. Por estudio de casos y controles de mala calidad entendemos aquellos que o bien no definen bien los grupos de comparación o las medidas no son del todo ciegas o realizadas de la misma y objetiva manera, o no se tienen en cuenta variables confusoras importantes.

§§§ Una Split-sample validation (validación en muestra partida) se logra dividiendo la muestra de forma aleatoria en dos partes, una en la que se realiza la derivación y otra en la que se valida.

†† Un "Absolute SpPin" es un hallazgo diagnóstico cuya especificidad es tan alta que un resultado Positivo "rules-in" (esto es que siempre tiene el diagnóstico). Un "Absolute SnNout" es un hallazgo diagnóstico cuya Sensibilidad es tan alta que un resultado Negativo "rules-out" (esto es que jamás tiene el diagnóstico).

‡‡ Bueno, mejor, malo y peor se refiere a las comparaciones entre tratamientos en cuanto a sus riesgos y beneficios clínicos.

††† Los estándares de referencia Buenos son independientes de la prueba y se aplican de forma ciega u objetivamente a todos los pacientes. Los estándares de referencia Malos o Pobres no se aplican de forma ciega u objetiva, pero también son independientes de la prueba. La utilización de un estándar de referencia no independiente (el test está incluido o afecta a la referencia) implica que se trata de un estudio de nivel 4.

†††† Tratamientos de mejor valor son tan buenos pero más baratos, o mejores pero igual de caros o incluso menos. Tratamientos de peor valor son tan buenos pero más caros, o peores pero igual de caros o incluso más.

** Los estudios validatorios o de validación, comprueban la calidad de un test diagnóstico específico, basado en evidencia previa. Los estudios exploratorios recogen información y la analizan para buscar factores con asociación “significativa”.

*** Por estudio de cohortes pronóstico de pobre calidad entendemos aquél en el que el muestreo está sesgado a favor de pacientes que ya han tenido el outcome, o en el que a medida del outcome se consigue en menos del 80% de los pacientes, o los outcomes se miden de una forma no objetiva o sin corrección por variables de confusión.

**** Un buen seguimiento en un estudio de diagnóstico diferencial es >80%, con un tiempo adecuado para que aparezcan diagnósticos alternativos (esto es de 1-6 meses en agudos ó de 1-5 años en crónicos).

Otro objetivo de esta reunión fue el de cuantificar el nivel de acuerdo existente acerca de cada recomendación entre los expertos, así como el consenso existente entre ellos. Para realizar estas medidas se utilizó el método Delphi mediante encuestas anónimas *online*.

Una vez terminada la GPC se entregó para su evaluación por dos revisores externos, un reumatólogo experto en esta área clínica (JLFS) y un metodólogo experto en la realización de guías de práctica clínica (MGM).

Difusión de la ESPOGUIA

Una vez redactado el texto definitivo de la GPC, se decidió su publicación en formato PDF y HTML en la página web de la SER. Se acompaña de una GPC rápida (con la información más relevante, desde el punto de vista práctico para el médico) y de las Recomendaciones, tanto en pdf como en formato papel. Para hacerlo llegar al máximo número de reumatólogos españoles se ha decidido enviar un correo electrónico a todos los socios de la SER con un link directo a la GPC. Se realizará una petición de inclusión en GuíaSalud, el portal de GPC de la Subdirección de Calidad del Ministerio de Sanidad y Consumo.

La ESPOGUIA se presentará a los reumatólogos españoles en el III Simposio de EsA.

Se publicará al menos un artículo resumen de las recomendaciones finales y otro de apoyo con la metodología en Reumatología Clínica.

Para su difusión internacional se traducirá al inglés, para su inclusión en la National Guideline Clearinghouse.

Está previsto realizar una actualización de la ESPOGUIA cada dos años aproximadamente. Estas actualizaciones se harán en función de la nueva información que aparezca en ese periodo de tiempo. Además, un grupo de expertos deberá revisar las recomendaciones para decidir cuáles deben ser modificadas. Dependiendo de la importancia de la nueva información, si la hubiera, se llevará a cabo una actualización completa, parcial o sin modificaciones de la GPC.

Objetivo, alcance y usuarios de ESPOGUIA

El **objetivo** de esta GPC es reducir la variabilidad en el manejo de las EsA, mejorando la calidad asistencial al ofreciendo al médico que trata a estos pacientes recomendaciones prácticas adaptadas a su medio y basadas en la mejor evidencia disponible y avanzando en el manejo integrador de las EsA.

Hasta la fecha se han desarrollado en España GPC para mejorar la calidad asistencial en otras enfermedades musculoesqueléticas como la artritis reumatoide (AR), pero no en las EsA. Dada

su elevada prevalencia e impacto, así como la gran cantidad de recursos y actores implicados en el manejo de estos pacientes era necesaria la generación de una GPC para las EsA.

En la primera reunión del panel (24/05/08) se estableció el **alcance** de esta guía:

- 1) En cuanto a la o las enfermedades objeto de ESPOGUIA, se estableció por votación (75%) que debería hacerse una sola GPC sobre EsA en general. Algunos panelistas opinaban que fundir en una misma guía enfermedades tan distintas como la Aps o la EA podría llevar a confusión. Las consideraciones que se tuvieron en cuenta para hacerla más inclusiva (todas las EsA) fueron:
 - a) Es más práctico para el reumatólogo enfrentarse al “síndrome EsA”, con todo lo que lleva de diagnóstico, pronóstico, tratamiento y seguimiento, que a una sola enfermedad (EA);
 - b) No existen GPC de EsA en general
 - c) El esfuerzo a realizar es oportuno en este momento pero no está claro si la colaboración de tantos especialistas para embarcarse en otra GPC podría conseguirse en un momento posterior.
- 2) ESPOGUIA incluye, además de una introducción general y apartados que afectan a todo el grupo de EsA, apartados específicos a modo de subguías al menos para las siguientes enfermedades: EA y Aps.
- 3) Se estableció por consenso que no se iba a referir a las EsA en niños.

En cuanto a qué **usuarios** está dirigida la ESPOGUÍA, hubo consenso en que debía ser una GPC para reumatólogos, pero que incluyera suficiente información de otras especialidades frontera para que fuera de utilidad tanto para la derivación como para la interpretación de complicaciones de la enfermedad, seguimiento o tratamiento. Por ello, aparte de reumatólogos, se decidió incluir como panelistas o autores a representantes de las siguientes especialidades: Medicina de Familia, Dermatología, Oftalmología, Rehabilitación, Traumatología y Aparato Digestivo, que fueron propuestos en la reunión inicial. También hubo consenso para incluir al menos una enfermera y un paciente.

2. Antecedentes

2. 1. Concepto

General

Actualmente se utilizan indistintamente los términos “espondiloartropatías” o “espondiloartritis”, para designar genéricamente a cualquiera de las enfermedades que componen el grupo de las EsA, y que incluyen la EA, artritis reactiva (Are), las artritis relacionadas con las enfermedades inflamatorias intestinales (EII), enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, Aps, las EsA indiferenciadas (ESI) y la EA de inicio juvenil (EAJ)[10].

Esta GPC utiliza de forma preferente el término “espondiloartritis”, por reflejar mejor la naturaleza inflamatoria espinal y periférica de este grupo de enfermedades, y porque es el término más difundido hoy en día en la literatura especializada.

Las EsA son un grupo heterogéneo de enfermedades que comparten ciertas características que las diferencia de otras enfermedades[11]: 1) agregación familiar, 2) mecanismos patogénicos, 3) asociación con el HLA-B27 y con infecciones generalmente del trato gastrointestinal o genitourinario, 4) afectación de la entesis (zona de inserción de tendones, fascias y ligamentos), tanto en articulaciones periféricas como en la columna vertebral), y 5) síntomas y signos.

Estas enfermedades se caracterizan por provocar una inflamación crónica de las entesis y otras estructuras con tendencia a producir anquilosis ósea. Por ello, las características clínicas más típicas y frecuentes son: la sacroilitis, entesitis, iritis, oligoartritis, psoriasis e inflamación intestinal. Pueden aparecer otros síntomas y signos, pero en general son menos frecuentes.

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

Espondilitis anquilosante

La EA es la enfermedad más frecuente y característica del grupo de las EsA, y la que más estrechamente se relaciona con el HLA-B27. Es una enfermedad inflamatoria sistémica crónica, de etiología desconocida, que afecta primariamente al esqueleto axial (articulaciones sacroilíacas y columna vertebral), las entesis, y cuya lesión más característica es la sacroilitis[12].

El proceso inflamatorio puede provocar una osificación condral y anquilosis fibrosa que a su vez conduce, en estadios avanzados, a la anquilosis hasta en un 30% de los pacientes. Menos frecuente, pero no por ello menos importante, es la afectación de articulaciones periféricas, en especial de las articulaciones de miembros inferiores como las caderas, rodillas y pies, pudiendo aparecer manifestaciones extraarticulares como la uveítis.

Artritis psoriásica

La Aps es una enfermedad inflamatoria articular crónica asociada a la presencia de psoriasis cutánea, y generalmente a factor reumatoide (FR) negativo. Curiosamente, no ha sido considerada como una entidad clínica independiente hasta 1960. De hecho, es probablemente la EsA más difícil de diagnosticar, y quizá también de seguir y tratar.

Espondiloartritis indiferenciada

Actualmente la ESI está aceptada como entidad independiente, y podemos clasificar a un paciente como ESI si cumple los criterios de clasificación de Amor[13] o los de Grupo Europeo para el Estudio de las Espondiloartropatías (ESSG)[14], pero ninguno de los criterios diagnósticos de las entidades nosológicas que forman parte del grupo incluyendo los nuevos criterios ASAS de EsA axial y periférica.

2.2. Importancia de las EsA

Las EsA tienen una distribución universal, variando su prevalencia en función de la etnia, localización geográfica, y sobre todo, de la frecuencia del HLA-B27 en la población general [15].

La **prevalencia** de las EsA varía de unos estudios a otros, estimándose entre el 0,1 y 2,5%[16-24].

En Europa, la prevalencia de la EA se sitúa en torno a un 0,3 ó 1,8 %[24, 25], lo que equivaldría a la presencia de al menos medio millón de pacientes con EA en España. A estas cifras habría que añadir las del resto de las EsA, con lo que la cifra total de afectados por este grupo de enfermedades no es nada despreciable.

No disponemos de excesiva información sobre la **incidencia** de las EsA, que la estima desde 0,84 a 77 casos cada 100.000 habitantes/año[21, 26].

La incidencia publicada hasta la fecha de la EA (ajustada por sexo y edad) varía desde 0,3 hasta 7,3 caso/100.000 habitantes/año[27, 28]o[21].

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

En relación con 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 e incluso sexual. Pero además, muchas veces a esto hay que añadir que las enfermedades reumáticas no son bien entendidas y aceptadas, lo que puede producir problemas en el plano socio-laboral y en el socio-afectivo del paciente.

Finalmente, y desde un punto de vista socioeconómico, señalar que coste total medio (incluyendo costes directos e indirectos) de la EA en España se ha estimado en aproximadamente 7.920 € por paciente al año[29]; 75.000€ en los casos de mala evolución o de enfermedad grave[30].

2.3. Variabilidad en el manejo de las EsA

Aunque no está demostrado, es posible que existan diferencias en el manejo (variabilidad) de las EsA (entre países, hospitales, médicos, etc.), más concretamente en la utilización de medios diagnósticos, medidas de seguimiento o tratamientos farmacológicos y rehabilitadores. Incluso en ocasiones puede parecer que a consecuencia de esta variabilidad se pueda hacer un uso inadecuado de los recursos.

La variabilidad en la práctica clínica es admisible cuando por ejemplo no haya evidencia de que una determinada técnica, sistema o fármaco es superior al resto, cuando las características específicas o preferencias de los pacientes así lo requieran, o cuando no se dispone de los recursos necesarios.

Sin embargo, es inaceptable cuando se produce por deficiencias en las habilidades del médico, por mala organización de la institución, por ignorancia o por decisión deliberada de no utilizar prácticas sobre las que existe evidencia probada de superioridad, lo que puede perjudicar gravemente al paciente, y consumir recursos innecesariamente.

Uno de los instrumentos más adecuados para disminuir la variabilidad innecesaria y mejorar la práctica clínica son las guías de práctica clínica (GPC). Una GPC se puede definir como un conjunto de “aseveraciones desarrolladas sistemáticamente para ayudar al médico y al paciente a tomar decisiones apropiadas en circunstancias clínicas específicas”. Una GPC debería tener los siguientes atributos: validez, fiabilidad, reproducibilidad, aplicabilidad clínica, flexibilidad, claridad, multidisciplinaridad y revisión periódica de sus contenidos.

En los últimos años se han realizado revisiones sistemáticas, guías clínicas y consensos para el manejo y tratamiento de las EsA. Las más recientes son: guías para el tratamiento de la EA (*3e Initiative in Rheumatology*, 2008 y EULAR, 2006)[2, 3]; guías clínicas y consensos para el tratamiento con anti-TNF α en la EA y Aps (SER, 2007; British Society for Rheumatology, 2005; Société Française de Rhumatologie, 2006 - 2007)[4, 6, 7]; recomendaciones para el tratamiento de las EsA (Canadian Rheumatology Association, 2007)[8]. Sin embargo, ninguna de ellas ofrece una visión global de la enfermedad.

3. Diagnóstico

Los criterios de clasificación de las EsA tienen como intención el identificar a los pacientes con esta patología desde los estadios iniciales, en los que muchos todavía no cumplen los criterios establecidos de alguna de las enfermedades del grupo.

Existen dos tipos de criterios de clasificación principales: los criterios de Amor, y los del ESSG. Ambos incluyen variables como los antecedentes y datos clínicos, aunque, como vamos a ver, ninguno es totalmente satisfactorio.

La inespecificidad característica de los síntomas, signos y otros datos complementarios que presentan muchos pacientes al inicio de la EsA, 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 EsA en España es de aproximadamente 6 años y medio[31].

3.1. Sospecha de EsA

Pueden pasar incluso años antes de que un paciente cumpla los criterios de una de las enfermedades que forman parte de las EsA o incluso de los criterios existentes de EsA como grupo. Por ello resulta fácil comprender que la sospecha de EsA especialmente en etapas iniciales, puede resultar muy difícil. Esto hace que todos debamos estar muy atentos ante la posible aparición de un caso con EsA.

Recomendación 1. Se recomienda considerar el dolor lumbar inflamatorio y la oligoartritis periférica sobretodo de miembros inferiores como datos claves para la sospecha de EsA [5, D, 84,3%].

En Abril de 2004, el Grupo de Espondiloartritis de la Sociedad Española de Reumatología (GRESSER), comenzó un registro Español de EsA (REGISPONSER), del que se han publicado datos referidos a los primeros síntomas y signos de estos pacientes[31], que nos pueden ayudar enormemente a reconocer pacientes con EsA incluso desde sus etapas más tempranas, y así disminuir el retraso del diagnóstico.

En esta publicación, se constató que los síntomas iniciales más frecuentes de la EA y ESI son el dolor lumbar (72% y 56% respectivamente), el síndrome sacroiliaco (46%, 35%) y, aunque menos frecuente, la artritis en miembros inferiores (20%, 35%). En el caso de la Aps sin embargo, la artritis, bien en miembros inferiores (57%) o superiores (53%), es la forma más común de inicio.

Recomendación 2. Se recomienda definir dolor lumbar inflamatorio si se cumplen ≥ 4 de los siguientes criterios: 1) aparición anterior a los 40 años, 2) comienzo insidioso 3) mejoría con el ejercicio, 4) no mejoría con el reposo y, 5) dolor nocturno [2b, B, 84,3%].

Dado que, como hemos visto, el dolor lumbar es el síntoma inicial más frecuente, resulta vital definir al máximo sus características para poder reconocerlo. Una de ellas es su carácter

“inflamatorio”. El dolor lumbar inflamatorio persiste en reposo y se alivia con el ejercicio. Este tipo de dolor es típico de procesos inflamatorios en general, incluyendo las EsA, pero también procesos infecciosos o tumorales.

Pero en las EsA además es de carácter crónico (de más de tres meses de duración), y suele iniciarse antes de los 40 años, aparecer de forma insidiosa y estar acompañado de rigidez matutina de más de 30 minutos de duración[32].

Aunque generalmente el dolor se localiza en la región lumbosacra, a veces es alternante en nalgas. Y con frecuencia, el dolor es de predominio nocturno[33, 34].

Sin embargo, y a pesar de todo lo comentado, actualmente sigue resultando difícil realizar un diagnóstico precoz de EsA. Esto ocurre por la inespecificidad de los síntomas y la falta de unos criterios claros y validados para el diagnóstico precoz de la EsA, a lo que hay que añadir la alta prevalencia de dolor lumbar (de muy diversos orígenes) en la población general, que también hace que no se deriven con prontitud estos pacientes al especialista.

Por ello resulta fundamental tener siempre presente las distintas posibilidades diagnósticas del dolor lumbar (ver **tabla 3**), e incluir el despistaje de una EsA en los pacientes que comienzan con dolor lumbar inflamatorio y/o artritis periférica.

Tabla 3. Prevalencia (en la población general) y diagnóstico diferencial del dolor lumbar[35]*.

DOLOR LUMBAR MECÁNICO	DOLOR LUMBAR INFLAMATORIO	ENFERMEDAD VISCERAL
<ul style="list-style-type: none"> - Dolor lumbar idiopático (70%) - Enfermedad degenerativa del disco y articulaciones facetarias (10%) - Hernia de disco (4%) - Estenosis espinal (3%) - Fractura osteoporótica por compresión (4%) - Fractura traumática (<1%) - Enfermedad congénita (<1%) <ol style="list-style-type: none"> 1. Cifosis severa 2. Escoliosis severa 3. Vértebra transicional - Espondilolistesis (2%) - Espondilolisis - Inestabilidad de la columna - Dolor lumbar discogénico (disrupción discal interna) 	<ul style="list-style-type: none"> - Neoplasia (0,7%) <ol style="list-style-type: none"> 1. Mieloma múltiple 2. Carcinoma metastático 3. Linfoma 4. Leucemia 5. Tumor de la médula espinal 6. Tumor retroperitoneal 7. Tumor vertebral primario - Infección (0,01%) <ol style="list-style-type: none"> 1. Osteomielitis 2. Discitis séptica 3. Absceso paraespinal 4. Absceso epidural - Enfermedad inflamatoria asociada al HLA-B27 (0,3%) - Enfermedad de Scheuermann (<0,01%) - Enfermedad de Paget (<0,01%) 	<ul style="list-style-type: none"> - Enfermedad de órganos pélvicos <ol style="list-style-type: none"> 1. Prostatitis 2. Endometriosis 3. Enfermedad inflamatoria pélvica crónica - Enfermedad renal <ol style="list-style-type: none"> 1. Nefrolitiasis 2. Pielonefritis 3. Absceso perinefrítico - Aneurisma de aorta - Enfermedad gastrointestinal <ol style="list-style-type: none"> 1. Pancreatitis 2. Colecistitis 3. Úlcera penetrada

Recientemente, expertos de ASAS, han definido la lumbalgia como inflamatoria cuando se cumplen cuatro de los cinco parámetros siguientes: 1) aparición antes de los 40 años; 2) comienzo paulatino; 3) mejoría con el ejercicio; 4) no mejoría con el reposo y 5) dolor nocturno[36]. Dado que estos criterios son los recomendados para la posterior clasificación de pacientes con EsA de ASAS, son los recomendados actualmente en esta guía.

Diagnóstico precoz de las EsA

Recomendación 3. El diagnóstico precoz de los pacientes con EsA debe de ser considerado una prioridad en la atención reumatológica [5, D, 90%].

Hasta hace poco, el diagnóstico precoz de la EA tenía un valor relativo, como consecuencia de la ausencia de medidas terapéuticas específicas. Si bien la situación no ha cambiado radicalmente, en la actualidad se dispone de datos que ponen de manifiesto que el tratamiento continuado con AINE, incluso podría tener un efecto protector sobre el daño estructural[37].

Por otra parte, según algunos autores, el tratamiento en estadios precoces con los anti-TNF α puede ser eficaz para frenar la progresión de la enfermedad[34], si bien, en la actualidad este hecho está puesto en duda.

Pero a esto hay que añadir que la experiencia corrobora lo que sucede en otras enfermedades reumáticas, que un diagnóstico y tratamiento precoz y adecuado, mejoran sensiblemente el pronóstico de estos pacientes.

La detección de las EsA en AP

Recomendación 4. Se recomienda generar e implantar actividades/estrategias/planes que fomenten el conocimiento en las EsA y la colaboración entre médicos de AP y reumatólogos para establecer criterios de derivación de estos pacientes adecuados [5, D, 88,6%].

La detección precoz de pacientes con EsA como hemos visto puede ser muy complicada. La inespecificidad de síntomas, la falta de criterios claros, la alta prevalencia de la lumbalgia, la poca formación en enfermedades reumáticas, la presión asistencial en AP, etc.

Por este motivo, son recomendables todas aquellas actividades que estimulen y faciliten la llegada al especialista de pacientes con EsA en estadios precoces. Comenzando con los aspectos docentes para incrementar el conocimiento de estas enfermedades hasta la generación de criterios de derivación de pacientes con EsA en fases precoces.

Para generar criterios de derivación, previamente hay que tener muy presente que los criterios definidos deben permitir que la derivación sea factible y eficiente. Para conseguir esto, estos criterios han de cumplir las siguientes características[34]:

- 4) Fáciles de usar
- 5) Relativamente fácil discernir si son positivos o negativos
- 6) Baratos
- 7) Muy sensibles
- 8) Que permitan con un número no elevado de pacientes a evaluar para diagnosticar un caso

Criterios de derivación

Recomendación 5. Se recomienda derivar al reumatólogo lo antes posible aquellos pacientes menores de 45 años con a) lumbalgia inflamatoria, b) artritis asimétrica preferentemente en miembros inferiores, entesitis, dactilitis o c) raquialgia o artralgiás + 1 de: psoriasis, EII, uveítis

anterior, historia familiar de EsA, psoriasis, EII o uveítis anterior, sacroileitis radiográfica o HLA-B27 + [5, D, 94,3%].

Recientemente, se ha puesto en marcha en España un programa de creación de unidades para el diagnóstico y seguimiento de la EsA de reciente comienzo (Esperanza). Uno de los objetivos principales del citado programa fue la generación, en colaboración con médicos de AP, de unos criterios de derivación de pacientes con EsA precoz, para que pudieran ser evaluados por el especialista desde sus estadios más iniciales. Como es lógico, se tuvo en cuenta todo lo expuesto en el punto anterior.

A continuación, en la **tabla 4** exponemos los criterios de derivación propuestos para los médicos de AP incluidos en el programa Esperanza.

Tabla 4. Criterios de derivación desde AP al reumatólogo de los pacientes con EsA precoz del programa Esperanza.

9) Edad < 45 años
10) Evolución >3 meses y < 24 meses de alguno de:
a) Lumbalgia inflamatoria, definida como dolor lumbar y al menos 2 de:
i) comienzo insidioso
ii) rigidez matutina espinal >30 minutos
iii) mejoría con la actividad y no con el reposo
b) Artritis asimétrica, preferentemente en miembros inferiores
c) Raquialgia o artralgias + 1 de :
i) psoriasis
ii) EII
iii) uveítis anterior
iv) historia familiar de EsA, psoriasis, EII o uveítis anterior
v) sacroiliitis radiográfica
vi) HLA B27 +

Abreviaturas: AP=atención primaria; EsA=espondiloartritis; EII=enfermedad inflamatoria intestinal.

Estos criterios de derivación han sido seguidos adecuadamente por los médicos de AP en la práctica totalidad de los casos del programa Esperanza. La “rentabilidad” de estos criterios de derivación para el diagnóstico final de EsA ha sido más que aceptable, ya que aproximadamente más de la mitad pacientes remitidos por médicos de AP, ha sido diagnosticado en las primeras visitas realizadas al especialista de EsA.

Utilidad de los datos clínicos, laboratorio y de imagen en el diagnóstico precoz de las EsA

Aún contando con una derivación adecuada al especialista, existen marcadas dificultades incluso para el diagnóstico precoz de una entidad como la EA, ya que aunque el dolor lumbar inflamatorio y la rigidez suelen ser las manifestaciones iniciales, su valor es limitado e insuficiente para establecer el diagnóstico de certeza.

Los **datos clínicos** considerados como relevantes para el diagnóstico final de las EsA, así como su sensibilidad, especificidad y valores de verosimilitud[12, 33, 38], se exponen en la **tabla 5** y **figura 1**.

Tabla 5. Sensibilidad y especificidad de datos clínicos individuales, en el diagnóstico de las EsA[39, 40].

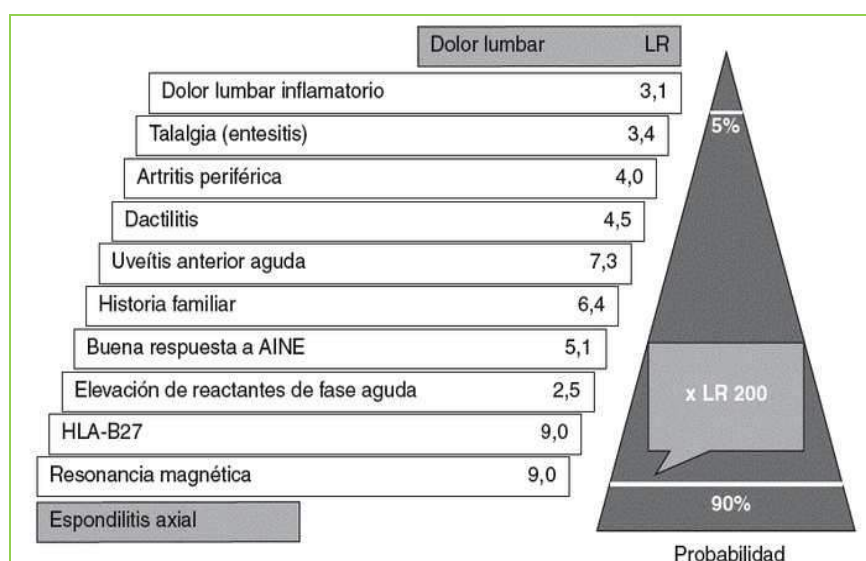
	SENSIBILIDAD* (%)	ESPECIFICIDAD (%)
Dolor lumbar inflamatorio	75	76
Dolor alternante en nalgas	40	90
Talalgia (entesitis clínica)	37	89
Artritis periférica	40	90
Dactilitis	18	96
Uveítis anterior	22	97
Historia familiar [†]	32	95
Psoriasis	10	96
EII	4	99
Reactantes de fase aguda	50	80
HLA-B27 positivo	90	90
RM (STIR)	90	90
Respuesta a AINE	77	85

*Sensibilidad referida a pacientes con EsA con afectación axial y dolor lumbar inflamatorio.

[†]Historia familiar: espondilitis anquilosante, artritis reactiva, EII, uveítis anterior, psoriasis.

Abreviaturas: EsA=espondiloartritis; EII=enfermedad inflamatoria intestinal; RM=resonancia magnética; AINE=antiinflamatorios no esteroideos.

Figura 1. Probabilidades de desarrollo de EA/EsA axial[41]*.



*Según el producto de las razones de verosimilitud de los factores predisponentes[41].

Abreviaturas: EA=espondilitis anquilosante; EsA=espondiloartritis.

Todo esto pone de manifiesto que el diagnóstico precoz (pero como veremos también el de certeza) no se puede establecer en base a un criterio único, y que cualquier dato siempre puede aportar algo, por lo que hay que preguntar sistemáticamente por cualquier variable clínica relacionada con las EsA cada vez que evaluamos a un paciente con sospecha de EsA.

En cuanto a los **datos de laboratorio**, no existe un marcador de laboratorio específico que permita establecer un diagnóstico precoz de certeza.

Por otro lado, La asociación del antígeno HLA-B27 con las EsA es incuestionable. La prevalencia del HLA-B27 se estima entre el 6-9% de la población general en Europa occidental. Y en las EsA cercana al 90% en la EA, y al 70% en las ESI[12]. Pero de nuevo, no es un dato que per sé de un diagnóstico de certeza.

Al respecto de las **pruebas de imagen**, en el caso de la radiología simple, la sacroilitis radiológica y la presencia de sindesmofitos, no son en general signos precoces en las EsA, por lo que a priori, no son buenas variables para el diagnóstico precoz[42-44].

A pesar de esta limitación, como veremos en próximos puntos y capítulos, la radiografía simple es un elemento importante en la evaluación tanto diagnóstica como para el seguimiento en las EsA.

Recomendación 6. No se recomienda el uso de la tomografía computerizada para el diagnóstico precoz de las EsA [2b, B, 90%].

Por otro lado, la tomografía computadorizada (TC) de las sacroiliacas es superior a las radiografías e igual o superior a la resonancia magnética (RM) para detectar las alteraciones estructurales crónicas[45, 46]. Sin embargo, actualmente la evidencia sobre su utilidad en casos de sacroilitis agudas, con el objetivo de establecer un diagnóstico precoz, es por un lado escasa, y por otro, no parece lo suficientemente fiable como para considerarla como prueba de referencia[42].

Recomendación 7. En pacientes con alta sospecha de EsA y duda diagnóstica (incluyendo radiografía simple sin alteraciones sugestivas, HLA-B27 y otros parámetros clínicos) se puede recomendar la realización de un estudio ecográfico por manos expertas, en el que se valore tanto el número como el grado de afectación de las entesis [2b, B, 71,4%].

La entesitis es muy frecuente en las EsA y puede estar presente en fases precoces. La ecografía (ECO) de alta resolución permite una visualización muy detallada de las mismas, incluso permite detectar alteraciones en las entesis asintomáticas desde el punto de vista clínico y de exploración[47, 48].

Desde el punto de vista diagnóstico de las EsA, un estudio español demostró la validez de un índice entesítico ecográfico (MASEI) para la evaluación de las entesis con fines diagnósticos[49].

En conjunto, estos datos apoyan el uso de la ECO como herramienta de ayuda diagnóstica.

Recomendación 8. No se recomienda gammagrafía ósea para el diagnóstico precoz de las EsA [2a, B, 87,1%].

En relación con la gammagrafía, la dificultad para su correcta evaluación y su elevada inespecificidad la hacen inadecuada para el diagnóstico precoz de las EsA[50, 51].

Recomendación 9. En pacientes con alta sospecha de EsA y duda diagnóstica (incluyendo radiografía simple sin alteraciones sugestivas, HLA-B27 y otros parámetros clínicos) se puede recomendar la realización de una RM de sacroiliacas [2b, B, 90%].

Finalmente, la RM permite visualizar precozmente las lesiones inflamatorias de las sacroiliacas y de las estructuras vertebrales. Las secuencias aceptadas por los expertos son con una supresión de grasa como la secuencia short tau inversión recovery (STIR), y eventualmente las secuencias en T1 con inyección de gadolinio[52].

Actualmente todavía hay pocos datos acerca del valor diagnóstico de la RM para el diagnóstico precoz de las EsA.

Se han publicado 2 pequeños estudios de cohortes prospectivas que incluyeron pacientes con lumbalgia inflamatoria. En ambos se utilizó la misma técnica de SPIR. Uno de ellos presenta importantes sesgos metodológicos ya que se evalúa la sacroileitis con los criterios modificados de Nueva York que son fundamentalmente para la radiología convencional, por lo que sus resultados no son del todo fiables[53]. En el segundo[54] se utiliza un score (Leeds score system) validado para detectar edema óseo, que es un signo de inflamación aguda. En este estudio se sugiere que una sacroilitis grave al inicio en pacientes HLA-B27 positivos es muy específico pero menos sensible para el desarrollo posterior de EA, con una razón de verosimilitud positiva de 8.

Recomendación 10. Sólo las alteraciones claramente ostensibles de inflamación aguda (edema/osteitis) de las sacroilíacas en la RM deben de ser consideradas para el diagnóstico de EsA [2b, B, 90%].

Para más información consultar la [revisión sistemática sobre las técnicas de imagen y el diagnóstico precoz](#).

3.2. Criterios diagnósticos en las EsA

Criterios de Nueva York modificados para el diagnóstico de EA

Recomendación 11. A pesar de sus limitaciones para el diagnóstico precoz, se recomienda utilizar los criterios de Nueva York modificados para establecer el diagnóstico de la EA [2b, B, 71,4%].

Los criterios de Nueva York modificados se utilizan para establecer el diagnóstico de EA en la práctica clínica ([tabla 6](#))[45]. Estos criterios tienen una sensibilidad del 83% y una especificidad del 98%.

Tabla 6. Criterios de Nueva York modificados para el diagnóstico de la EA[45].

1. Criterios clínicos
a) Dolor lumbar y rigidez > 3 meses de duración que mejora con el ejercicio pero no se alivia con el reposo
b) Limitación de movimientos de la columna lumbar en el plano sagital y frontal
c) Limitación de la expansión torácica con respecto a los valores normales corregidos para edad y sexo [†]
2. Criterio radiológico
a) Sacroilitis bilateral de al menos grado 2 o unilateral grado 3-4

***Interpretación:** Se establece el diagnóstico de EA si se cumple el criterio radiológico y al menos uno de los clínicos.
[†]<2,5 centímetros.

Pero el uso de estos criterios para diagnosticar EA en estadios precoces está muy limitado, no tanto porque la limitación de la movilidad lumbar y la disminución de la expansión torácica suelen ser fenómenos tardíos, sino fundamentalmente por la sacroilitis radiológica, que aunque se ha visto está presente en muchos casos en estadios precoces (lo que la haría ser un clave para el diagnóstico precoz), puede tardar mucho tiempo en objetivarse en la radiografía simple, que es un criterio de obligado cumplimiento para el diagnóstico.

De hecho, se estima que entre el 50-70% de los pacientes que desarrollan EA, la sacroilitis radiológica tarda en objetivarse entre 5 y 10 años, y en el 15-25% de los mismos aún más tiempo[41]. Además, la sacroilitis grado 1-2 es a veces difícil de delimitar, por lo existe una amplia variabilidad inter e intraobservador, estimándose que hasta el 20% de los casos, la designación de sacroilitis de grados 1 ó 2 puede ser errónea[55].

Por todo lo expuesto anteriormente, en los nuevos criterios diagnósticos de espondilitis axial se exige para el diagnóstico de sacroilitis definitiva la presencia de sacroilitis radiológica grado 2 bilateral o grado3-4 unilateral[36, 56].

Criterios de Amor y ESSG para el diagnóstico de EsA

Recomendación 12. No se recomiendan los criterios de ESSG ni los de Amor para la clasificación de las EsA [2b, B, 74,3%].

A principios de la década de 1990 aparecieron los criterios de clasificación de las EsA de Amor (**tabla 7**)[13] y los del ESSG (**tabla 8**)[14]. Para evitar las limitaciones del criterio obligado de la sacroilitis radiológica de los criterios de Nueva York de la EA, estos criterios lo incluyeron pero sin que fuese de obligado cumplimiento. Estos criterios tratan de cubrir todo el espectro de enfermedades del grupo.

Tabla 7. Criterios de Amor para la clasificación de las espondiloartritis (EsA)[13]*.

CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN	PUNTOS
A. Signos clínicos, historia clínica	
1. Dolor lumbar/dorsal nocturno, rigidez matutina lumbar/dorsal, o ambos	1
2. Oligoartritis asimétrica	2
3. Dolor difuso, no bien precisado, en regiones glúteas; dolor difuso en región glútea derecha o izquierda, alterno	1 ó 2
4. Dactilitis	2
5. Talalgia u otra entesopatía	2
6. Iritis	2
7. Antecedente de uretritis no gonocócica o cervicitis un mes antes del inicio de la artritis	1
8. Antecedentes de diarrea un mes antes del inicio de la artritis	1
9. Presencia o antecedente de psoriasis, balanitis, enteropatía crónica o todas ellas	2
B. Signos radiológicos	
10. Sacroileítis (si bilateral grado 2 o superior, unilateral grado 3 o superior)	3
C. Predisposición genética	
11. HLA-B27 positivo, antecedentes familiares de EA, síndrome de Reiter, psoriasis, uveítis o enteropatía	2
D. Respuesta al tratamiento	
12. Mejoría franca de los síntomas en 48 h con el empleo de AINE, recaída rápida (48 h) de las molestias con su interrupción, o ambos factores	2

***Interpretación:** Se diagnostica EsA si la suma de los puntos de los 12 criterios es ≥ 6 puntos.

Abreviaturas: EA=Espondilitis Anquilosante; AINE=Antiinflamatorio no esteroideo.

Tabla 8. Criterios para la clasificación para las espondiloartritis (EsA) del Grupo Europeo de Estudio de las EsA (ESSG)[14].

CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN
1. Dolor lumbar inflamatorio o sinovitis y al menos uno de los siguientes:
a) Historia familiar positiva
b) Psoriasis
c) Enfermedad inflamatoria intestinal
d) Uretritis /cervicitis/diarreas agudas en el mes anterior al inicio de la artritis
e) Dolor en las regiones glúteas alternante
f) Entesopatía
g) Sacroilitis

***Interpretación:** Se diagnostica EsA si cumple el primer criterio y al menos uno de los restantes (a-g).

Tanto los criterios de Amor como los del ESSG, permitían clasificar a un elevado número de pacientes, pero estos últimos tienen un problema de validez en el seguimiento longitudinal. Un estudio español estableció que al cabo de cinco años, sólo el 53% de los casos previamente definidos con los criterios ESSG de EsA seguían siendo enmarcables en este grupo, por lo que

actualmente no se consideran lo suficientemente consistentes[57]. Este mismo estudio, puso de manifiesto que en este sentido los criterios de Amor rendían mucho mejor.

Se ha sugerido que las ESI serían formas poco agresivas de EA. Sin embargo, series recientes, entre las que se encuentra el Registro de EsA de la SER, REGISPONSER, han demostrado que a igualdad de tiempo de evolución, la agresividad, manifestaciones clínicas y analíticas, son parecidas entre pacientes con EA y con ESI[58].

Por otro lado, actualmente los criterios de Amor se pueden utilizar para definir la ESI.

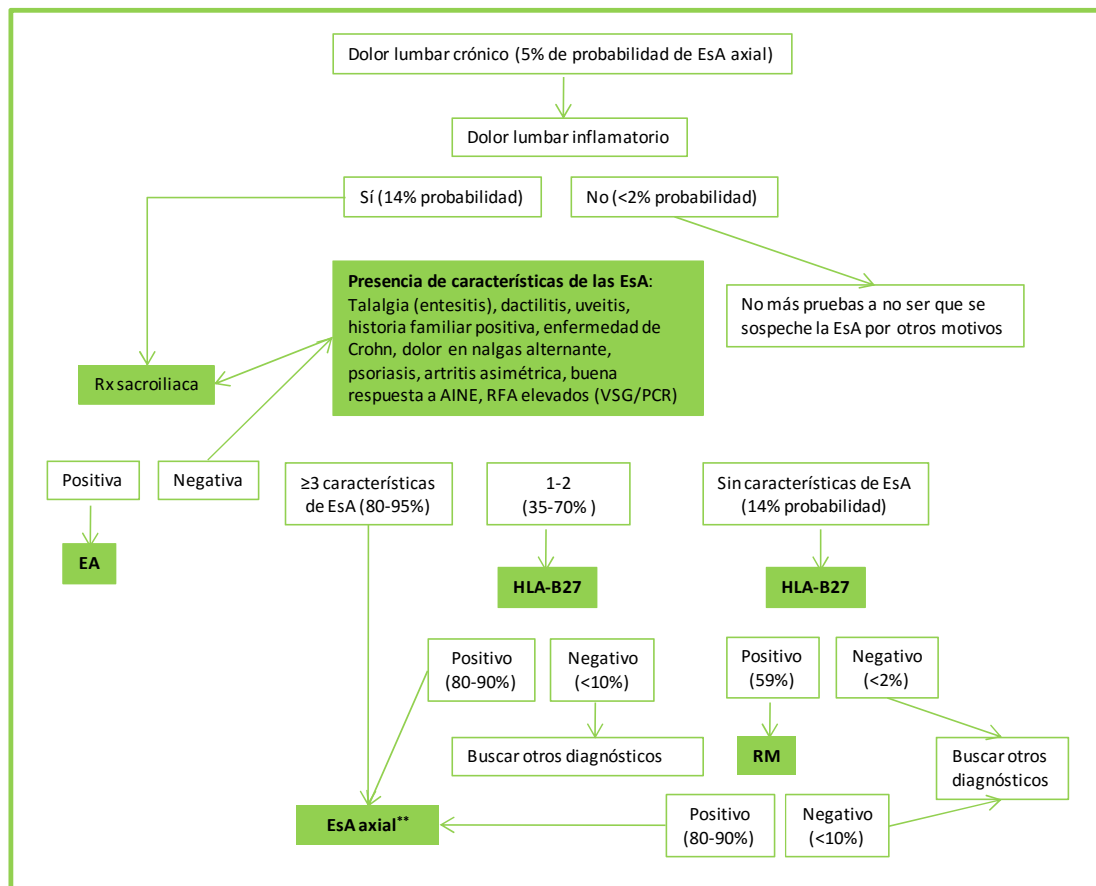
Para más información sobre las ESI, consultar [“Tratamiento”](#).

Criterios diagnósticos de EsA axial

Como ya hemos comentado, hay pacientes que pueden tardar incluso años en tener un diagnóstico definitivo de EA. Por ello, se ha sugerido que se denomine a los pacientes con EsA y afectación predominantemente axial, “EsA axial”, independientemente de que tengan o no sacroilitis radiológica definitiva (para cumplir criterios de EA u otra EsA). Y, al subgrupo de pacientes con EsA axial que no tienen (al menos todavía) sacroilitis radiológica definitiva, “EsA axial pre-radiológica”.

En este sentido, en los últimos años se está realizando un gran esfuerzo para encontrar criterios válidos para la práctica clínica que definan “EsA axial”. Y de la misma manera, siguiendo el método epidemiológico (basado en estudios de prevalencia y probabilidad para desarrollar una enfermedad) se ha generado un algoritmo diagnóstico que ayuda a identificar pacientes con EsA axial en aquellas poblaciones con dolor lumbar crónico ([figura 2](#))[39, 59]. Como se ve en la figura, además de los pasos a seguir se indica, para cada situación, la probabilidad de tener EsA axial. En general, se sugiere que esta probabilidad sea al menos del 90% para establecer el diagnóstico definitivo de EsA axial, entre un 80-98% se considera como probable.

Figura 2. Árbol de decisión para el diagnóstico de EsA axial (y sus probabilidades)*.



* El punto de partida es la presencia de dolor lumbar inflamatorio en pacientes con lumbalgia crónica. En general se sugiere una probabilidad del 90% para hacer el diagnóstico definitivo de EsA axial.

** Si la probabilidad es >90% se considera que el diagnóstico de EsA axial es definitivo. Si está entre el 80-90% como probable.

Criterios diagnósticos de EsA axial del grupo ASAS (Ankylosing Spondylitis Assessment Study)

Recomendación 13. Se recomienda seguir los criterios de del grupo ASAS para el diagnóstico de EsA axial [2b, B, 81,4%].

Recientemente el grupo ASAS ha desarrollado los nuevos criterios de EsA axial (para aplicarlos a pacientes con dolor lumbar crónico (>3 meses de evolución) y edad al inicio del dolor <45 años, (tabla 9)[56, 60]. Se estima tienen una sensibilidad del 82,9% y una especificidad del 84,4%.

Estos criterios han de ser corroborados, si bien parece que sustituirán a los actuales de ESI (de Amor y del ESSG).

Tabla 9. Criterios de clasificación de las espondiloartritis (EsA) axial del grupo ASAS (Ankylosing Spondylitis Assessment Study)[56, 60]*.

CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN de EsA axial en pacientes con dolor lumbar >3 meses de evolución y edad de inicio <45 años	
A. Criterios clínicos	
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 horas 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 uveitis 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. Sacroilitis en imagen	
1.	Sacroilitis (radiológica, RM): sacroilitis definitiva de acuerdo con los criterios de Nueva York modificados o inflamación aguda en RM (altamente sugestiva de sacroilitis)
C. Predisposición genética	
1.	HLA-B27 positivo

***Interpretación:** Se clasifican como EsA axial si se cumple el criterio de sacroilitis en imagen, y al menos uno de los clínicos, o el criterio de HLA-B27 positivo si se asocia al menos a 2 criterios clínicos.

[†]Lumbalgia inflamatoria en pacientes con dolor lumbar crónico (>3 meses) si se cumplen al menos 4 de: 1) edad de inicio < 40 años; 2) inicio insidioso; 3) mejoría con el ejercicio; 4) no mejoría con el reposo; 5) dolor nocturno (con mejoría tras levantarse).

Abreviaturas: AINE=antiinflamatorio no esteroideo; EsA=espondiloartritis; EII=enfermedad inflamatoria intestinal; Are=artritis reactiva; VSG=velocidad de sedimentación globular; PCR=proteína C reactiva; RM=resonancia magnética nuclear.

Criterios diagnósticos de EsA periférica

De la misma manera, ASAS está desarrollando otros criterios para la clasificación de los pacientes con afectación predominantemente periférica (EsA periférica), que se expone en la **tabla 10**. Se estima que la sensibilidad y especificidad de los mismos es del 75% y 82,2% respectivamente.

Tabla 10. Criterios de clasificación de las espondiloartritis (EsA) periférica del grupo ASAS (Ankylosing Spondylitis Assessment Study)[61].

CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN de EsA predominantemente periférica en pacientes con edad de inicio de los síntomas <45 años
Artritis, entesitis o dactilitis (criterio necesario) y:
≥ 1 de los siguientes:
1. Infección previa
2. Sacroilitis (Rx o RM)
3. Uveítis
4. Psoriasis
5. EII
6. HLA-B27
Ó alternativamente, artritis, entesitis o dactilitis (criterio necesario) y:
≥ 2 de los siguientes:
1. Artritis
2. Entesitis
3. Dactilitis
4. Dolor lumbar inflamatorio
5. Historia familiar de EsA

Abreviaturas: Rx=radiografía simple; RM=resonancia magnética nuclear; EII=enfermedad inflamatoria intestinal.

Señalar que se estima que la sensibilidad y especificidad de la combinación de los criterios de EsA axial y periférica para el diagnóstico de EsA es del 78% y 83,7% respectivamente. Todavía no han sido publicados oficialmente.

Criterios diagnósticos de la Are

Recomendación 14. Se recomienda seguir los criterios de Berlin 1999 para el diagnóstico de Are [2b, B, 76,7%].

En la **tabla 11** exponemos los criterios diagnósticos aceptados para la Are[62].

Tabla 11. Criterios diagnósticos de la artritis reactiva (Are) de Berlin 1999[62].

Criterios mayores:
1. Artritis (2 de 3): Asimétrica, mono u oligoartritis, en miembros inferiores
2. Clínica de infección previa (1 de 2):
a. Enteritis (diarrea de al menos un día de duración, y de 3 días a 6 semanas antes de la artritis)
b. Uretritis (disuria/secreción de al menos un día de duración, y de 3 días a 6 semanas antes de la artritis)
Criterios menores:
1. Evidencia de infección desencadenante (1 de 3)
a. Coprocultivos positivos para enterobacterias relacionadas con las Are (<i>Salmonella enteritidis</i> , <i>Shigella flexneri</i> , <i>Yersinia enterocolitica</i> , <i>Campylobacter jejuni</i>)
b. Detección de <i>Chlamydia trachomatis</i> en orina de la mañana, líquido cefaloraquídeo o en el exudado uretral/cervical)
c. Considerar como causa de artritis reactiva posible en casos de antecedente de infección por <i>Chlamydia pneumoniae</i> , <i>Ureaplasma urealyticum</i> , <i>mycoplasma hominis</i> , <i>Clostridium difficile</i>
2. Evidencia de infección sinovial persistente (inmunohistología) con detección de PCR para <i>Chlamydia trachomatis</i>
Are probable: 2 criterios mayores ó 1 criterio mayor + 1 criterio menor
Are definida: 2 criterios mayores + 1 criterio menor

Criterios de exclusión: Se deben excluir otras enfermedades reumáticas definidas mediante historia clínica y exámenes complementarios específicos

Para más información consultar [capítulo “Tratamiento”](#).

Criterios diagnósticos de la Aps

Recomendación 15. Se recomienda seguir el criterio clínico del reumatólogo o los criterios CASPAR para el diagnóstico de la Aps (si la afectación es predominantemente periférica) y los criterios del grupo GRAPPA para el diagnóstico de la afectación axial [5, D, 76,2%].

A continuación describimos los criterios CASPAR[63] ([tabla 12](#)) y los GRAPPA[64] ([tabla 13](#)) para el diagnóstico de la Aps.

Tabla 12. Criterios CASPAR para la clasificación de la artritis psoriásica[63].

CRITERIOS	
1. Enfermedad inflamatoria articular (periférica, espinal o entesítica), con 3 o más puntos obtenidos de las siguientes categorías:	
CATEGORÍAS	PUNTUACIÓN
a) Presencia actual de psoriasis, historia personal o familiar de psoriasis	
- Presencia actual definida como psoriasis en la piel o cuero cabelludo evaluado por un reumatólogo o dermatólogo	2
- La historia personal es la historia de psoriasis obtenida del paciente, dermatólogo, médico de cabecera, reumatólogo u otro personal sanitario cualificado	1
- La historia familiar es la historia de psoriasis en un familiar de primer o segundo grado referido por el paciente	1
b) Distrofia psoriásica ungueal, incluidos onicólisis, <i>pitting</i> e hiperqueratosis, observados en la exploración actual	1
c) Factor reumatoide negativo, determinado por cualquier método excepto el látex, preferible ELISA o nefelometría. Los valores serán los del laboratorio local de referencia	1
d) Historia actual de dactilitis, definida como inflamación de todo el dedo o una historia de dactilitis recogida por un reumatólogo	1
e) Evidencia radiográfica de neoformación ósea yuxtaarticular cerca de los márgenes de la articulación (manos y pies): osificación mal definida (excluidos osteofitos)	1

Tabla 13. Criterios elaborados por el grupo GRAPPA para el diagnóstico de la afectación axial en la Aps[64].

El diagnóstico de afectación axial se debe basar en la presencia de 2 de los siguientes criterios:	
Dolor lumbar inflamatorio	Edad de inicio < 45 años, duración >3 meses, rigidez matutina >30 minutos, inicio insidioso, mejoría con el ejercicio, dolor alternante en nalgas
Limitación funcional	Limitación en la movilidad cervical, dorsal o lumbar en el plano sagital y frontal. Notar las diferencias con la EA, por ejemplo que habitualmente la limitación en el movimiento es menor y más asimétrica
Radiológico	Sacroilitis unilateral \geq grado 2 en radiografía simple, presencia de sindesmofitos, en resonancia magnética de sacroiliacas: edema de médula ósea, erosiones o disminución del espacio articular

Para más información consultar [capítulo “Artritis psoriásica”](#).

4. Evaluación

4.1. Consideraciones generales

Recomendación 16. Los pacientes con EsA deben de ser evaluados de forma indefinida salvo algunos casos como algunos pacientes de Are en los que en principio la enfermedad ha remitido completamente [5, D, 82,9%].

La evaluación tanto inicial como sucesiva de los pacientes con EsA resulta fundamental para el diagnóstico, y para instaurar el tratamiento más adecuado para cada paciente en cada momento, así como para realizar una correcta monitorización del mismo.

Esta evaluación (tanto para el diagnóstico como para el seguimiento), no sólo debe incluir una historia clínica y exploración física completos en cada visita (incluyendo la primera), sino también otro tipo de pruebas de laboratorio y radiológicas, así como herramientas estandarizadas y validadas (BASDAI, etc.).

Algunas de las variables de evaluación lógicamente pueden cambiar en función de la EsA de base, manifestaciones presentes, y circunstancias particulares que se den en cada caso.

Aunque a continuación vamos a describir con detalle cómo realizar la evaluación de los pacientes con EsA, en las siguientes tablas mostramos las definiciones de algunas de las variables incluidas dentro de la evaluación de acuerdo con ESSG ([tabla 14](#)), y ASAS, ([tabla 15](#)).

Tabla 14. Definición del el Grupo Europeo para el estudio de las Espondiloartritis (ESSG) de algunas de las variables de evaluación[65].

VARIABLE	DEFINICIÓN
Dolor espinal inflamatorio	Historia o presencia actual de dolor lumbar, dorsal o cervical, con al menos 4 de: <ul style="list-style-type: none">• Inicio anterior a los 45 años• Inicio insidioso• Mejoría con el ejercicio• Asociado a rigidez matutina• De al menos 3 meses de duración
Sinovitis	Historia o presencia actual de artritis asimétrica o artritis predominantemente en EEII
Historia familiar	Presencia de un familiar de primer o segundo grado con alguno de: <ul style="list-style-type: none">• Espondilitis Anquilosante• Psoriasis• Uveitis aguda• Artritis reactiva• EII
Psoriasis	Historia o presencia actual de psoriasis diagnosticada por un médico
EII	Historia o presencia actual de enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa, diagnosticada por un médico, y confirmada con pruebas radiográficas o por endoscopia
Dolor en nalgas alternante	Historia o presencia actual de dolor alternante en la región glútea izquierda y derecha
Esntesopatía	Historia o presencia actual de dolor espontáneo o a la palpación en la inserción del tendón de Aquiles o fascia plantar
Diarrea aguda	Episodio de diarrea ocurrido durante el mes anterior a la artritis
Uretritis/cervicitis	Uretritis o cervicitis no-gonocócica ocurrida durante el mes anterior a la artritis

Sacroilitis	<p>Bilateral grado 2-4 o unilateral grado 3-4, de acuerdo con la siguiente escala de graduación de la sacroilitis:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0=normal • 1=posible • 2=mínima • 3=moderada • 4=anquilosis
--------------------	--

Abreviaturas: EEl=extremidades inferiores; EII=enfermedad inflamatoria intestinal.

Tabla 15. Definición de la Sociedad Internacional de evaluación de las Espondiloartritis (ASAS) de algunas de las variables a evaluar en estos pacientes[65].

VARIABLE	DEFINICIÓN
Dolor lumbar inflamatorio	<p>Si presencia de al menos 4 de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inicio anterior a los 40 años • Inicio insidioso • Mejoría con el ejercicio • No mejoría con el reposo • Dolor nocturno (con mejoría al levantarse)
Artritis	Historia o presencia actual de sinovitis activa diagnosticada por un médico
Historia familiar	<p>Presencia de un familiar de primer o segundo grado con alguno de:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Espondilitis Anquilosante • Psoriasis • Uveitis • Artritis reactiva • EII
Psoriasis	Historia o presencia actual de psoriasis diagnosticada por un médico
EII	Historia o presencia actual de enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa, diagnosticada por un médico
Dactilitis	Historia o presencia actual de dactilitis diagnosticada por un médico
Entesitis	Entesitis de talón: historia o presencia actual de dolor espontáneo o a la palpación en la inserción del tendón de Aquiles o fascia plantar en el calcáneo
Uveitis anterior	Historia o presencia actual de uveítis anterior confirmada por un oftalmólogo
Buena respuesta a AINE	Desaparición o gran mejoría del dolor lumbar a las 24-48 horas del tratamiento con dosis plenas de AINE
HLA-B27	Test positivo conforme a las técnicas de laboratorio estándar
PCR elevada	Niveles de PCR elevados por encima del límite superior de la normalidad en presencia de dolor lumbar y tras haber descartado otras causas de elevación de la PCR
Sacroilitis por rayos X	<p>Bilateral grado 2-4 o unilateral grado 3-4, de acuerdo con el sistema de graduación de sacroilitis propuesto en los criterios de Nueva York modificados:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0=normal • 1=cambios sospechosos • 2=mínimas anomalías: pequeñas áreas localizadas de erosión o esclerosis, sin cambios en la anchura del espacio articular sacroiliaco • 3=anomalías inequívocas: moderada o avanzada sacroileitis con uno o más de: erosiones, evidencia de esclerosis, ensanchamiento articular, estrechamiento articular, o anquilosis parcial • 4=anomalías graves: anquilosis total
Sacroilitis por RM	Lesiones activas inflamatorias en la articulación sacroiliaca con edema de médula ósea/osteítis definitiva, sugestiva de sacroilitis asociada a EsA

Abreviaturas: EII=enfermedad inflamatoria intestinal; AINE=antiinflamatorios no esteroideos; PCR=proteína C reactiva; RM=resonancia magnética nuclear; EsA=espondiloartritis.

Importante señalar, que durante la evaluación de los pacientes con EsA, bien con la historia clínica, exploración, pruebas de laboratorio o técnicas de imagen, se van a recoger una serie de datos que evalúen objetivamente una serie de dominios de la enfermedad. Algunos de ellos son imprescindibles y sirven para evaluar la actividad inflamatoria, función, daño estructural, y la respuesta y toxicidad del tratamiento. Pero existen otros dominios de la enfermedad que se podrán evaluar en función de las características de la misma, interés del médico, en el contexto de proyectos de investigación u otros, e incluye por ejemplo la calidad de vida, costes, mortalidad, etc. Algunos de estos dominios se deben de recoger, además de en el interrogatorio de la historia clínica, utilizando una serie de instrumentos específicos.

Recomendación 17. En todas las evaluaciones de los pacientes con EsA se deberán recoger un conjunto mínimo de parámetros (que pueden variar en función de la EsA de base) que permitan evaluar la actividad inflamatoria, función, daño estructural y toxicidad y respuesta al tratamiento, existiendo otros dominios de la enfermedad que serán optativos a la hora de evaluar al paciente [5, D, 88,6%].

En la **tabla 16** mostramos los dominios tanto básicos como los optativos, con sus instrumentos de medida. Todo ello lo iremos desarrollando en los puntos siguientes.

Tabla 16. Dominios básicos y optativos e instrumentos de evaluación.

ÁREA	DOMINIO	MEDIDA/INSTRUMENTO
BÁSICOS		
Actividad	- Dolor espinal (general y nocturno)	- Escala horizontal con descriptores numéricos (1-10)
	- Valoración global del paciente	- Escala horizontal con descriptores numéricos (1-10) - BASDAI
	- Valoración global del médico	- Escala horizontal con descriptores numéricos (1-10)
	- Fatiga	- Escala horizontal con descriptores numéricos (1-10)
	- Recuento articular	- Recuento de 44, 78/76 ó 68/66 ó 28 articulaciones
	- Entesitis	- Índice validado (MASES, San Francisco, Berlin, etc.)
	- Dactilitis	- Presente/ausente y aguda/crónica
	- Reactantes de fase aguda	- VSG, PCR
	- Rigidez espinal	- Escala horizontal con descriptores numéricos (1-10)
Función	- Movilidad espinal	- Expansión torácica
		- Test de Schöber
		- Distancia occipucio-pared
		- Rotación cervical
		- Flexión lateral de la columna
	- Función general	- BASFI
		- HAQ
Daño estructural	- Rayos X	- Escala basada en los criterios de Nueva York (articulaciones sacroiliacas) - mSASSS (columna) o BASRI (columna y cadera) - índice de Sharp y van der Heijde modificado para Aps
Tratamiento	- Respuesta y toxicidad	- Ver capítulo "Tratamiento"
OPTATIVOS		
	- Calidad de vida	- SF-12, SF-36, ASQoL, PsAQoL

	- Costes	
	- Mortalidad	

Abreviaturas: BASDAI=Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI=Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; BASRI=Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index; VSG=velocidad de sedimentación globular; PCR=protein C reactiva; HAQ=health assessment questionnaire; Aps=artritis psoriásica.

Finalmente, indicar que resulta muy útil el uso de formularios específicos, preferible en formato electrónico, ya que facilitan enormemente tanto la recogida de datos como la interpretación de los mismos.

Recomendación 18. Se recomienda utilizar formularios específicos que faciliten la recogida sistemática de datos de los pacientes con EsA, preferiblemente en formato electrónico [5, D, 82,9%].

4.2. Primera evaluación del paciente con/con sospecha de EsA

Recomendación 19. La primera evaluación de un enfermo con/con sospecha de EsA debe incluir: historia clínica, exploración física, análisis de laboratorio (al menos: hemograma, bioquímica, VSG, PCR, inmunología), estudio radiológico, una evaluación del pronóstico y del tratamiento (si es que está pautado) [5, D, 87,1%].

Estos exámenes básicos facilitan el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad, la detección precoz de complicaciones y de los eventos adversos al tratamiento. La determinación de otros exámenes complementarios queda a criterio del médico, de las características del enfermo y de la EsA de base, u otras circunstancias.

Por ejemplo en la EA se solicitará el HLA-B27 y se realizarán radiografías de sacroiliacas y columna (a considerar según la clínica otras localizaciones), mientras que en las Aps (o con sospecha) el FR, y en cuanto a las radiografías (tórax, sacroiliacas y articulaciones afectas).

Historia clínica

Recomendación 20. La historia clínica de los pacientes con EsA deberá incluir: antecedentes familiares y personales, datos sociodemográficos, historia previa de la enfermedad, sintomatología actual y tratamientos (previos y concomitantes) [5, D, 87,1%].

Como en cualquier otro proceso clínico, la primera evaluación del paciente con EsA debe incluir una historia clínica adecuada y completa que contenga aspectos relacionados con la enfermedad, y otros no relacionados pero relevantes, que quedan resumidos en la [tabla 17](#).

Entre los **datos sociodemográficos**, y debido a su importancia como factores pronósticos en las EsA, se recogerá el género, la edad, el nivel de estudios, nivel socioeconómico, la actividad laboral principal y la situación laboral actual.

La historia también recogerá: **antecedentes familiares** (presencia de un familiar de primer o segundo grado con alguno de los siguientes: EA, psoriasis, uveítis aguda, Are, o EII) y **personales:** alergias, enfermedades presentes (comorbilidad), intervenciones quirúrgicas, con especial énfasis en aquellos procesos que han precisado tratamiento médico, ingreso hospitalario o que hayan supuesto un peligro para la vida del paciente. Se recogerán también los estilos de vida en relación con el ejercicio, la alimentación, el tabaco y el alcohol, así como

el nivel de independencia en las actividades de la vida diaria. En las mujeres, se obtendrá también la historia ginecológica y la fecha de la última menstruación.

Así mismo, se recogerán datos relativos a la **EsA**, como el tiempo de evolución, sus manifestaciones clínicas (articulares y extrarticulares), los tratamientos recibidos, e informes y radiografías previos a la visita (si existen). El interrogatorio sobre la **enfermedad actual** irá encaminado a caracterizar la sintomatología general, manifestaciones clínicas (articulares y extrarticulares) y tratamientos en ese momento.

Como **manifestaciones articulares y de partes blandas**, se preguntará sobre:

- Dolor espinal inflamatorio (a nivel lumbar, dorsal o cervical, que mejora con el ejercicio, empeora con el reposo, se acompaña de rigidez después de la inactividad, con exacerbación nocturna)
- Dolor alternante en nalgas uni o bilateral
- Artritis periféricas (si es de comienzo agudo, si es predominante en extremidades inferiores o pequeñas articulaciones de manos y pies, oligoarticular o poliarticular, asimétrica o no, etc.)
- Entesopatías (tendinitis aquilea, fascitis plantar, dactilitis, condritis intercostal, etc.)

De especial relevancia será conocer de forma detallada los **tratamientos relacionados con las EsA** de cualquier tipo, previos y actuales incluyendo analgésicos, antiinflamatorios no esteroideos (AINE), glucocorticoides (GC), fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) y terapias biológicas. Se averiguará la dosis, duración, eficacia, especialmente si ha habido buena respuesta a AINE, eventos adversos y motivos de suspensión. De la misma manera deben quedar perfectamente recogidos otros **tratamientos concomitantes**.

Tabla 17. Variables a recoger en la historia clínica de las espondiloartritis.

APARTADO	DEFINICIÓN/COMENTARIO	VARIABLE
Sociodemográfico		<ul style="list-style-type: none"> - Edad - Sexo - Nivel de estudios - Nivel socioeconómico - Actividad laboral principal - Situación laboral actual
Antecedentes familiares	- Presencia de un familiar de primer o segundo grado con alguno de los siguientes: EA, psoriasis, Aps, uveítis aguda, Are, o EII	- Antecedente familiar positivo
Antecedentes personales		<ul style="list-style-type: none"> - Alergias - Enfermedades (comorbilidad*) - Intervenciones quirúrgicas - Estilos de vida - Nivel de independencia - Historia ginecológica, última menstruación
Espondiloartritis	Manifestaciones articulares/partes blandas <ul style="list-style-type: none"> - Dolor vertebral inflamatorio - Dolor alternante en nalgas uni/bilateral - Artritis periférica - Entesopatías 	<ul style="list-style-type: none"> - Tipo (si ya está diagnosticado) - Momento de inicio - Manifestaciones clínicas: (articulares, extrarticulares) - Tratamientos recibidos ✓ Respuesta y toxicidad[†]

	Manifestaciones extrarticulares	- Informes, radiografías previas** ✓ Daño estructural
Clínica actual	<ul style="list-style-type: none"> - Uveítis/conjuntivitis - Infecciones intestinales (diarrea) o urogenitales (uretritis o cervicitis) en el mes previo a la artritis - Lesiones inflamatorias de la mucosa intestinal en colonoscopia - Lesiones ungueales - Psoriasis cutánea - Balanitis circinada - Queratoderma blenorragica - Lesiones cardiacas o pulmonares 	<ul style="list-style-type: none"> - Momento de inicio - Manifestaciones clínicas: <ul style="list-style-type: none"> • Generales (astenia, anorexia, malestar, pérdida de peso, fiebre) • Articulares y de partes blandas** <ul style="list-style-type: none"> ✓ Actividad ✓ Función • Extrarticulares‡ - Tratamiento actual (si existe) de la EsA y concomitantes <ul style="list-style-type: none"> ✓ Respuesta y toxicidad†

Abreviaturas: EA=espondilitis anquilosante; Aps=artritis psoriásica; Are=artritis reactiva; Ell=enfermedad inflamatoria intestinal; EsA=espondiloartritis.

* Ver capítulo comorbilidad.

** Se recogerán mediante el interrogatorio propio de la historia y se evaluarán objetivamente tal y como se describe en los puntos siguientes.

† Ver capítulos “Tratamiento”, “Espondilitis anquilosante”, “Artritis psoriásica”.

‡ Ver capítulo “Manifestaciones extraarticulares”.

Exploración física

Recomendación 21. En los pacientes con EsA la exploración física, además del examen general por órganos y aparatos, deberá incluir una evaluación detallada del aparato locomotor [5, D, 88,6%].

La **exploración física** debe comenzar con una valoración general que incluya el registro de los signos vitales (TA, frecuencia cardiaca), el peso y la altura. Además del examen habitual por órganos y sistemas, se deberá incluir una evaluación detallada del aparato locomotor, en el que se explorará el esqueleto axial (columna cervical, dorsal y lumbar), articulaciones (incluyendo las sacroiliacas) y entesis. Al igual que en el caso de la historia clínica esta puede variar en función de las características de la EsA de base, etc.

Se prestará especial atención a la presencia de dolor a la palpación o movilización, tumefacción, movilidad, deformidades, alteraciones cutáneas, y en general, cualquier otra semiología relacionada con las EsA. La exploración a realizar queda resumida en la **tabla 18**. Además, y a modo de ayuda, en la **tabla 19** mostramos los rangos normales de la movilidad articular.

Tabla 18. Resumen de los elementos a incluir en la exploración física de las espondiloartritis.

EXPLORACIÓN	DESCRIPCIÓN
General	- Tensión arterial, frecuencia cardiaca, peso, altura
Órganos y aparatos	- La habitual en medicina
Aparato locomotor	
Esqueleto axial	- Columna cervical, dorsal y lumbar
Articular	- 44-78 articulaciones con sacroiliacas
Entesis	- 13 entesis y dactilitis
Otros	- Alteraciones en piel y faneras

Tabla 19. Grados de movimiento articular normales[66].

GRADOS DE MOVIMIENTO NORMAL DE LAS PRINCIPALES ARTICULACIONES		
COLUMNA	- Columna cervical: Flexión: 45° Hiperextensión: 45-55° Flexión lateral: 40° Rotación izq/dcha: 70°	- Columna dorsolumbar: Flexión: 75-90° Hiperextensión: 30° Flexión lateral: 35° Rotación izq/dcha: 30°
EXTREMIDAD INFERIOR	- Cadera y Pelvis: Flexión (con rodilla flexionada): 120° Flexión (con rodilla extendida): 90° Hiperextensión (rodilla extendida): 30° Abducción: 45° Aducción: 30° Rotación interna: 40° Rotación externa: 45°	- Rodilla: Flexión: 130° Hiperextensión: 0°
		- Tobillo y pie: Dorsiflexión: 20° Flexión plantar: 45° Inversión: 30° Eversión: 20° Abducción: 10° Aducción: 20°
EXTREMIDAD SUPERIOR	- Hombro: Flexión: 170° Hiperextensión: 60° Abducción: 170° Aducción: 50° Rotación interna: 90° Rotación externa: 80°	- Muñeca y mano: Flexión: 90° Hiperextensión: 70° Movimiento radial: 20° Movimiento cubital: 55° Flexión MCF: 90° Hiperextensión MCF: 30° Flexión IFP: 100° Extensión IFP: 0° Flexión IFD: 80° Extensión IFP: 10°
	- Codo: Ángulo de carga: 5-15° Flexión: 160° Hiperextensión: 0° Pronación: 90° Supinación: 90°	

Exploración del esqueleto axial:

Recomendación 22. En todos los pacientes con EsA se recomienda la exploración de la columna cervical, dorsal y lumbar para detectar la presencia de dolor a la palpación/movilización, tono de la musculatura paravertebral, tumefacción o deformidades, siendo especialmente relevante la correcta evaluación de la movilidad espinal [5, D, 90%].

En las EsA es fundamental la **exploración del esqueleto axial** en sus tres segmentos (cervical, dorsal y lumbar), donde se anotará la presencia de dolor a la palpación/movilización, tono de la musculatura paravertebral, tumefacción o deformidades, siendo muy relevante la correcta evaluación de la movilidad espinal, que se describe en la **tabla 20**.

En cuanto a la exploración de la movilidad de la columna, en especial el segmento lumbar, es importante indicar que si la función de las caderas es buena, algunas de las pruebas específicas que mostramos pueden resultar normales aún incluso en presencia de anquilosis.

Tabla 20. Descripción de la exploración del esqueleto axial y caderas, junto con sus pruebas específicas.

MEDIDA	MÉTODO DE EXPLORACIÓN	DESCRIPCIÓN DE PRUEBAS ESPECÍFICAS
Movilidad columna	- Paciente en supino	<p>Distancia dedo-suelo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Se pide al paciente que se incline hacia delante e intente tocar el suelo con los dedos sin doblar las rodillas, midiéndose la distancia (cm) entre el extremo de las manos y el suelo. - Fiabilidad limitada porque si la movilidad de las caderas es buena esta distancia puede ser normal aunque exista anquilosis lumbar - Valor normal: 0 cm.
Movilidad cervical	- Paciente sentado (preferible) o supino - Movimientos básicos: <ul style="list-style-type: none"> • Flexión: inclinar la cabeza para tocar el esternón con la barbilla • Extensión: levantar y llevar atrás la cabeza • Inflexión o inclinación lateral: acercar la oreja al hombro del mismo lado • Rotación: girar la cabeza para llevar la barbilla hacia un hombro y otro 	<p>Rotación cervical:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Con un goniómetro que se coloca centralmente sobre la cabeza del paciente (posición supina). Se le pide que gire la cabeza el máximo posible hacia la derecha y luego hacia la izquierda, y se repite, anotándose mejor giro (en grados) para cada lado. La media de ambos da el resultado final. - Valor normal: 70°
Movilidad cervico-torácica		<p>Distancia occipucio-pared:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Poner talones y espalda contra la pared, medir la distancia horizontal (cm) desde el occipucio a la pared durante el máximo esfuerzo por tocar la pared con la cabeza, sin levantar la barbilla, y repetir, recogiendo la mejor de las dos mediciones. - Valor normal: 0 cm <p>Distancia trago-pared:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Poner talones y espalda contra la pared, medir la distancia horizontal (cm) desde el trago derecho a la pared durante el máximo esfuerzo por tocar la pared con la cabeza, sin levantar la barbilla, y repetir, recogiendo la mejor de las dos mediciones. - Valor normal: >15 cm
Movilidad torácica	- Paciente sentado - Movimientos básicos: <ul style="list-style-type: none"> • Rotación, y se explora con el paciente sentado imprimiendo un giro hacia uno y otro lado • Expansión (ver expansión torácica) 	<p>Expansión torácica:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Con una cinta métrica a nivel del 4º EsAcio intercostal en hombros y justamente por debajo del pecho en mujeres, y se mide 2 veces la diferencia entre los perímetros torácicos durante una inspiración y espiración máximas, anotándose la mejor. - Valor normal: >5 cm
Movilidad lumbar	- Paciente en supino - Movimientos básicos: <ul style="list-style-type: none"> • Flexión: (ver test de Schöber) • Expansión: llevar atrás la columna • Inflexiones: (ver flexión lateral) 	<p>Test de Schöber:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Señalar un punto sobre la apófisis espinosa de L5 (la primera por debajo de la línea proyectada en la espalda al nivel de la parte superior de la cresta ilíaca), se marca un segundo punto 10 cm por encima, y otro 5 cm por debajo. Luego, el paciente se flexiona al máximo. La distancia entre el punto superior y el más inferior es el Schöber. Se anotará la diferencia en cm con respecto al inicio (lo que exceda de 15 cm). Se repite y se anota la mejor. - Valor normal: >4 cm <p>Flexión lateral lumbar:</p> <ul style="list-style-type: none"> - El paciente tan cerca de la pared como sea posible a nivel de los hombros, debe inclinarse lateralmente sin doblar las rodillas ni levantar los talones, manteniendo los hombros en el mismo plano. Se mide la distancia entre la punta del dedo corazón y el suelo (cm), se repite, y anota la mejor tanto para la izquierda como para la derecha. La media de ambos da el resultado final. - Valor normal: >10 cm

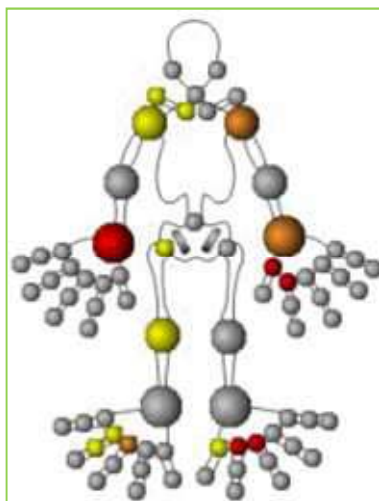
Exploración articular:

Recomendación 23. Se recomienda explorar (de 44 hasta 78 articulaciones en función de la EsA de base), buscando la presencia de tumefacción a la palpación, tono de la musculatura periarticular, movilidad, marcha y presencia de deformidades [5, D, 84,3%].

La **exploración articular** debe incluir al menos 44 articulaciones dependiendo de la EsA de base (**figura 3**) y anotar la presencia de inflamación, tono de la musculatura periarticular, movilidad y presencia de deformidades. No se suele recomendar medir dolor a la palpación para evitar la confusión con el dolor que se produce por la inflamación de otras estructuras como pueden ser las entesis[67].

En el caso de las articulaciones profundas, es muy complicado detectar la presencia de inflamación u otro tipo de daño provocado por las EsA con la simple inspección y palpación, por lo que resulta muy relevante el observar la aparición de dolor a la exploración siguiendo las maniobras que a continuación describimos.

Figura 3. Articulaciones a explorar.



Nota: puede ser útil rellenar con un punto las articulaciones tumefactas (•) y con una cruz (x) las dolorosas

La exploración de las **articulaciones sacroilíacas** es un tanto particular y específica, debido a su situación profunda y a la escasa o nula movilidad que presenta, por lo que, como ya hemos comentado, requiere una serie de maniobras para provocar dolor local y comprobar así que está afectada (**tabla 21**).

La exploración de las **caderas** mediante inspección y palpación habitualmente no permite detectar directamente los signos inflamatorios ni la deformidad articular. Por ello, su afectación debe sospecharse mediante signos indirectos. Así por ejemplo, en un paciente con una actitud en flexión, abducción y rotación o dolor a la palpación del triángulo de Scarpa deberemos sospechar la existencia de coxitis. El dolor a la exploración específica de esta articulación también va a sugerir la presencia de algún problema a ese nivel (**tabla 21**).

Para la exploración de **otras articulaciones** como la rodilla, tobillos y manos recomendamos consultar manuales de exploración reumatológica.

Tabla 21. Maniobras de exploración de las articulaciones sacroiliacas y caderas.

ARTICULACIÓN	EXPLORACIÓN
Sacroiliacas	<ul style="list-style-type: none"> - Paciente en decúbito supino - Maniobra de apertura: el explorador se apoya en las espinas iliacas anteriores, efectuando una separación forzada de la pelvis - Maniobra de cierre: movimiento de aproximación forzada de ambas espinas iliacas anteriores - Maniobra de Fabere: coloca la cadera en flexión, abducción y rotación externa, con el pie apoyado en la rodilla contralateral y presionar sobre la rodilla flexionada y la cadera contralateral - Maniobra de Laguerre: flexión y abducción forzada de cadera
Caderas	<ul style="list-style-type: none"> - Inspección - Marcha - Los movimientos de <i>flexión</i>, <i>abducción-aducción</i> y los de <i>rotación</i> (interna o externa) se exploran pasivamente estando el paciente en decúbito supino, mientras que la <i>extensión</i> y los <i>rodamientos</i> (interno o externo) se pueden examinar en decúbito supino o prono. Estos se explorarán también contrarresistencia. - Distancia intermaleolar: con el paciente en decúbito y las extremidades extendidas se le pide al paciente que separe las piernas todo lo posible midiendo la distancia entre ambos maléolos mediales

Evaluación de las entesis:

Recomendación 24. Se recomienda evaluar las entesis en todos los pacientes con EsA siguiendo alguno de los instrumentos disponibles [5, D, 81,4%].

Las entesitis son una de las manifestaciones más frecuentes y relevantes de las EsA, y dan medida de la actividad de la misma, por lo que siempre se deben de evaluar. Indicar por otro lado que algunas pueden resultar difíciles de evaluar porque son profundas, así que lo que se recomienda es la búsqueda de dolor a la palpación, y no de signos clínicos directos de inflamación.

Para evaluarlas, disponemos de distintos instrumentos, incluso se han propuesto algunos específicos para la Aps, que nos indican/orientan qué entesis debemos explorar.

Sin embargo, no está muy clara la validez de la mayoría de estos índices, no existe un acuerdo amplio en cuanto a qué índice utilizar o entesitis hay que explorar de forma sistemática. Tampoco en cuanto a la forma de evaluar las entesis, explorándolo manualmente, o utilizando técnicas de imagen como la ECO o la RM, que han demostrado que aunque aparentemente no existan entesitis clínicas, estas sí que pueden estar afectadas. Aunque, a esto hay que añadir que habitualmente no se dispone de excesivo tiempo en la práctica diaria.

A pesar de todas estas limitaciones, y hasta que exista un amplio consenso al respecto, recomendamos la exploración de las entesis de todos los pacientes con EsA, siguiendo alguno de los índices disponibles, y se evaluarán clínicamente, mediante la búsqueda de dolor a la palpación de las mismas, pudiendo realizarse mediante ECO si se tiene acceso y dominio de la misma, y esto no supone una alteración en el discurrir de la consulta diaria.

Disponemos de distintos instrumentos (índices, escales, etc.), como por ejemplo el Maastrich Ankylosing Spondylitis Enthesis Score (MASES)[68], índice de Berlin[69], índice del SPARCC[70], San Francisco, Leeds[71], o el utilizado en el estudio IMPACT[72, 73]. En la **tabla 22** exponemos la localización de las entesis de los distintos instrumentos utilizados para examinar si existe o

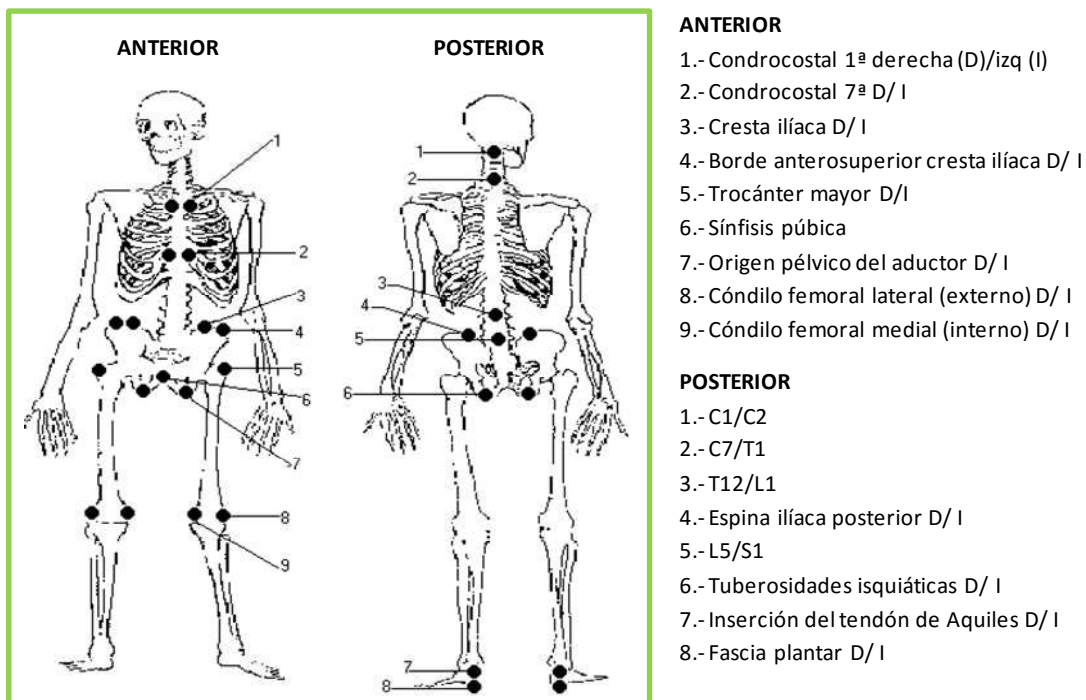
no afectación de las mismas, y en la **figura 4** el esquema seguido en el proyecto Esperanza de la SER para evaluar las entesitis.

Tabla 22. Localización de las entesis a evaluar en los distintos instrumentos de evaluación.

DESCRIPTOR	MASES	Berlin	SPARCC	San Francisco	Leeds	IMPACT
C1/C2	-	-	-	X	-	-
C7/T1	-	-	-	X	-	-
T12/L1	-	-	-	X	-	-
1ª costovertebral	D/I	-	-	-	-	-
7ª costovertebral	D/I	-	-	-	-	-
Epicóndilo lateral del húmero	-	-	D/I	-	D/I	-
Epicóndilo medial del húmero	-	-	D/I	-	-	-
Espina iliaca posterosuperior	D/I	-	-	-	-	-
Espina iliaca anterosuperior	D/I	-	-	D/I	-	-
Cresta iliaca	D/I	D/I	-	-	-	-
Proceso espinoso L5	X	-	-	X	-	-
Tuberosidad isquiática	-	-	-	D/I	-	-
Inserción proximal del Aquiles	D/I	D/I	D/I	D/I	D/I	D/I
Trocánter mayor	-	D/I	D/I	D/I	-	-
Cóndilo femoral medial	-	D/I	-	-	D/I	-
Cóndilo femoral lateral	-	D/I	-	-	-	-
Inserción de la fascia plantar	-	D/I	D/I	D/I	-	D/I
Inserción del supraespinoso	-	-	D/I	-	-	-
Inserción del cuádriceps en la rótula	-	-	D/I	-	-	-
Extremo inferior de la rótula	-	-	D/I	-	-	-
Tubérculo tibial	-	-	D/I	-	-	-

Abreviaturas: C=cervical; T=torácica/dorsal; L=lumbar; X=sitio presente; D=derecho; I=izquierdo.

Figura 4. Entesitis evaluadas en el proyecto Esperanza .



Evaluación de la dactilitis:

Recomendación 25. Se recomienda evaluar las dactilitis en todos los pacientes con EsA registrando si está presente o no y si esta es aguda o crónica [5, D, 88,6%].

La dactilitis es una de las características más propias de la Aps, y representa la tumefacción global de un dedo de la mano o el pie, habitualmente como expresión de sinovitis, tenosinovitis, e inflamación de las inserciones ligamentosas del mismo [74, 75]. Para algunos autores tiene carácter pronóstico, y se estima aparezca en cerca del 50% de los pacientes con Aps[74, 75].

No existe ningún instrumento o método específico validado para la evaluación de la dactilitis.

La forma más fácil de cuantificar este hallazgo es evaluando clínicamente su presencia o ausencia, y su carácter agudo o crónico. De esta manera se ha realizado en ensayos clínicos con anti-TNF[72, 76-78].

Por otro lado, y aunque se deba recoger la presencia de entesitis y dactilitis, no está claro que la valoración específica de estos hallazgos sea mejor que los recuentos articulares, al menos en el contexto de la práctica clínica habitual[74].

Análisis de laboratorio

Recomendación 26. Se recomienda incluir en la analítica de la primera evaluación de los pacientes con EsA: un hemograma completo, bioquímica básica que incluya perfil hepático (GOT, GPT, GGT, fosfatasa alcalina, albúmina), función renal (creatinina), calcio, reactantes de fase aguda (VSG, PCR), análisis de orina elemental con sedimento, FR, ANA y HLA-B27 [5, D, 91,4%].

En general, no existen datos de laboratorio lo suficientemente sensibles y específicos que nos permitan confirmar el diagnóstico o establecer el pronóstico de las EsA, pero sí ayudan a los mismos, así como para descartar otras enfermedades y, durante el seguimiento, para detectar precozmente la toxicidad de los tratamientos.

En todos los pacientes con EsA debe realizarse un estudio analítico inicial básico que incluya:

- Pruebas generales como un **hemograma completo**, para detectar anemia y alteraciones en el recuento de leucocitos o plaquetas; una **bioquímica sanguínea**, con determinación de glucosa, urea, iones, albúmina, creatinina, transaminasas, bilirrubina y fosfatasa alcalina; **orina y sedimento**, sobre todo si el paciente recibe o va a recibir fármacos potencialmente nefrotóxicos.

- **Reactantes de fase aguda** (RFA) como la VSG y la PCR. Su medición es de gran ayuda en el seguimiento de los procesos inflamatorios en general, y articulares en particular. Sus niveles suelen estar asociados a la intensidad de la inflamación subyacente. En el organismo existen diversos reactantes de fase aguda pero, en la práctica, los más utilizados son la VSG y la PCR.

La VSG tiene la ventaja de ser barata y estar disponible en cualquier laboratorio, y el inconveniente de su escasa especificidad, pues sus valores se modifican por factores independientes de la inflamación articular.

Los niveles de PCR son prácticamente inexistentes en ausencia de inflamación y su síntesis está estrechamente relacionada con la actividad inflamatoria, con una vida media muy corta. Las técnicas para medir la PCR están disponibles actualmente en la mayoría de los laboratorios.

Sin embargo, la VSG y PCR no fluctúan de manera proporcional a las manifestaciones clínicas de las EsA [79, 80].

- **Pruebas inmunológicas** con el FR, HLA-B27, ANA. Conviene solicitarlos inicialmente para orientar el diagnóstico y/o descartar otros procesos articulares inflamatorios o autoinmunes. Otras pruebas inmunológicas como la determinación de anticuerpos antiestreptolisina (ASLO) solo deberá solicitarse cuando se sospeche una artritis reactiva postestreptocócica.

Inicialmente se podrán solicitar **otras pruebas de laboratorio** que van a depender del paciente, tipo de EsA u otras circunstancias relacionadas con el proceso. Por ejemplo:

- Serología viral para virus de hepatitis B y C y Mantoux con Booster, si se va a iniciar tratamiento con GC a dosis ≥ 10 mg/día durante más de 2-3 meses, inmunosupresores o terapias biológicas.

- Estudio de líquido sinovial que incluya cultivo en el caso de artritis periférica asociada.

Estudio radiológico y otras técnicas de imagen

Recomendación 27. El examen radiológico básico inicial debe incluir radiografías simples (rayos X) cuya localización variará en función de la EsA de base y que incluyen: AP de pelvis (articulaciones sacroilíacas y caderas), AP y lat de columna vertebral en sus tres segmentos, tórax y articulaciones periféricas [5, D, 88,6%].

El objetivo del estudio radiológico es el de evidenciar y cuantificar el daño estructural producido por la EsA. Esto es muy importante a la hora de diseñar la estrategia terapéutica más adecuada para el paciente y para evaluar la respuesta a la misma.

El daño estructural en las EsA se puede producir tanto a nivel óseo, como articular y de partes blandas, dependiendo de subtipo de EsA y momento evolutivo de la enfermedad subyacente. El tipo de lesiones incluye: erosiones o quistes, proliferación ósea, anquilosis, pérdida del espacio articular, osteoporosis, aumento de partes blandas.

Desafortunadamente, no existe una única técnica de imagen accesible que nos evalúe con la máxima fiabilidad todo el abanico de lesiones estructurales que se producen en estos pacientes. Así la radiografía simple evalúa el daño pero en estadios más evolucionados, la ECO puede ser muy útil para valorar entesis, y, la RM permite la detección de la inflamación en las sacroilíacas y en la columna en estadios tempranos. Por todo ello la ECO y la RM pueden estar indicadas cuando las radiografías de sacroilíacas son normales o dudosas en un paciente con sospecha clínica de EsA (**capítulo “Diagnóstico”**).

La **radiología simple**, a pesar de no ser el mejor método para el diagnóstico precoz de sacroilitis en las EsA, dado que es una prueba muy accesible, sigue siendo hasta el momento la técnica de imagen a solicitar de forma rutinaria para la evaluación del daño estructural de estos pacientes. Las proyecciones recomendadas son AP y lateral de columna cervical, dorsal y lumbosacra, y AP (con 25-30º de angulación cefálica) de pelvis (para evaluar las articulaciones

sacroilíacas y caderas). Cuando exista afectación de articulaciones periféricas, se puede solicitar una radiología simple de la articulación afectada si se considera oportuno.

A nivel de las articulaciones **sacroilíacas**, en las primeras fases de la EsA el daño estructural producido por la inflamación produce erosiones en la articulación se traduce en una imagen de pseudoensanchamiento. Y, a medida que progresan, aparece una esclerosis reactiva que hace que progresivamente disminuya el espacio articular. Cuando la esclerosis progresa, se van formando puentes óseos transversos irregulares. Y finalmente, en estadios avanzados, estos conducen a la anquilosis completa de la articulación. En la práctica, para evaluar y cuantificar el daño estructural a nivel sacroiliaco se utiliza la escala de graduación basada en los criterios de Nueva York[45, 81].

En la **columna vertebral** podemos encontrar diferentes lesiones, las más precoces se suelen encontrar en entere D10 y L2, pero toda la columna vertebral se puede ver afectada.

La lesión inicial suele ser la cuadratura vertebral que es producto de la erosión de los extremos anteriores del cuerpo vertebral, como reflejo de la entesitis del anillo fibroso discal. La osificación reactiva termina por englobar las fibras externas del anillo fibroso, formando puentes entre las vértebras, lo que origina el clásico sindesmofito. Cuando esto evoluciona por toda la columna, podemos observar la clásica imagen en caña de bambú.

Por otro lado, a nivel de la columna cervical, en algunos pacientes puede observarse una sinóstosis de las articulaciones interapofisarias posteriores, que suele ser una lesión tardía.

La osteoporosis es una complicación común en la EsA y, por tanto, no es infrecuente observar osteopenia radiológica o fracturas vertebrales osteoporóticas.

En el caso de la columna vertebral, el método de cuantificación del daño radiológico recomendado es el **mSASSS**[82] y el **BASRI**[83].

En cuanto a las **articulaciones periféricas**, podemos observar alteraciones sobre todo a nivel hombros, caderas y rodillas en la EA, y en pequeñas articulaciones de manos (incluyendo las IFD) y pies en la Aps. La afectación de las **caderas** habitualmente se manifiesta como una disminución del espacio articular concéntrico, con migración axial de la cabeza femoral u osteofitosis, que en ocasiones progresa creando una imagen de collar alrededor del cuello femoral. No es raro observar protrusión acetabular y quistes subcondrales. También pueden observarse erosiones o esclerosis, con estrechamiento articular a nivel de la sínfisis del pubis. Su daño, al igual que en la columna, se puede cuantificar con el BASRI. En el caso de la Aps, los métodos recomendados son el Índice modificado de Sharp-van der Heijde para la Aps[84], Índice de Steinbrocker modificado para la Aps[85], y el PARS[86].

La afectación de las **entesis**, aunque su detección radiológica es tardía, la podemos encontrar fundamentalmente en el calcáneo, cresta iliaca, isquion, rama pubiana y trocánter. En la pelvis, la afectación entesítica de la cresta iliaca, ramas pubianas e isquion se manifiesta como erosiones con proliferación ósea, dando un aspecto barbudo. En el calcáneo es muy frecuente encontrar alteraciones tanto en región plantar (inserción de la fascia) como retrocalcánea (inserción aquilea). Se pueden visualizar erosiones, esclerosis reactiva con posterior calcificación y proliferación ósea, lo que da lugar al típico espolón de base ancha. Sin embargo, actualmente no disponemos de un índice validado basado en la radiografía simple.

En relación con la **ECO**, esta puede resultar en el estudio de partes blandas y hueso cortical, y en concreto de las entesis, que característicamente se ven afectadas en las EsA.

El estudio ecográfico de las entesis permite detectar alteraciones tanto en estadios precoces como el daño crónico. También tiene capacidad para detectar lesiones intratendinosas y focos iniciales de calcificación. Además, puede poner de manifiesto la afectación erosiva inicial del hueso cortical con mayor sensibilidad y precocidad que la RM. Por otro lado, la ECO es igualmente útil en el diagnóstico de artritis precoz cuando la exploración física plantea dudas sobre su existencia. Actualmente disponemos de un índice ecográfico validado para las entesis en las EsA para el diagnóstico, el MASEI[49].

Por último, con respecto a la **RM** comentar que su introducción en el estudio de las EsA ha supuesto un importante avance tanto para el diagnóstico precoz como para el estudio del curso y la evolución de las lesiones estructurales de estos pacientes[87].

La RM tiene gran utilidad para la localización de lesiones espinales y en sacroiliacas en estadio precoz y para la valoración de la extensión de las mismas y su respuesta al tratamiento[52, 88, 89].

En lo que se refiere a las entesis, la RM presenta varias limitaciones importantes, que la hace tener poca sensibilidad y especificidad[90-92].

A pesar de todo ello, el estudio de las EsA con la RM está actualmente en fase de desarrollo, necesitándose de mayor número de estudios así como de un acuerdo más general, primero a la hora de definir qué parámetro o conjunto de parámetros son específicos de las EsA, y de cómo cuantificarlos. A esto también hay que añadir que en estudios histopatológicos sugieren que se necesita una cantidad sustancial de edema e inflamación de la médula ósea para que se detecte en la RM[93].

Recientemente se ha publicado, en el contexto de los nuevos criterios ASAS de clasificación de EsA axial, la definición de sacroilitis altamente sugestiva de EsA “RM positiva”[36, 56, 94], **tabla 23**. Además, disponemos de varios sistemas de cuantificación de la actividad inflamatoria y daño estructural tanto en sacroiliacas como en columna[95], pero como hemos comentado, precisamos de mayor número de estudios de validación y de consenso.

Tabla 23. Definición de sacroilitis altamente sugestiva de espondiloartritis (EsA) por resonancia magnética (RM).

A. Hallazgos requeridos para la definición de sacroilitis por RM
Para la definición de “sacroilitis por RM”, se requiere la presencia de lesiones inflamatorias activas de las articulaciones sacroiliacas (que reflejen sacroilitis activa) como una de las dos incluidas en los criterios de clasificación ASAS de EsA axial
El edema de médula ósea (STIR) o la osteítis (T1 post-gadolinio) altamente sugestivo de EsA debe estar claramente presente y localizado en las áreas anatómicas características (médula ósea subcondral o periarticular)
La presencia aislada de otras lesiones inflamatorias activas, como la sinovitis, entesitis, o capsulitis, que no se acompañen de edema de médula ósea o de osteítis no son suficientes para definir sacroilitis por RM
Las lesiones estructurales como los depósitos grasos, esclerosis, o anquilosis ósea probablemente reflejen inflamación previa, pero su presencia aislada sin que se acompañen de edema de médula ósea o de osteítis no es suficientes para definir sacroilitis por RM
B. Cantidad de señal requerida
Si sólo hay una lesión por cada corte de RM sugestiva de inflamación activa, la misma lesión debe de estar presente en al menos dos cortes seguidos. Si hay más de una lesión en el mismo corte, un corte puede ser suficiente

Evaluación del pronóstico

Recomendación 28. Se recomienda realizar una evaluación del pronóstico en cada visita del paciente con EsA (en la primera con los datos disponibles en ese momento) que a su vez debe incluir factores sociodemográficos, socioeconómicos, y laborales, marcadores genéticos (si es accesible), factores dependientes de la enfermedad, tratamiento y factores psicológicos [5, D, 70%].

El curso de la EsA es variable de unos pacientes a otros, y de unos tipos de EsA a otros. Para la mayoría de los pacientes el curso es crónico con periodos de remisión y de exacerbación.

Distintos estudios han puesto de manifiesto, que, en el caso al menos de la EA, ya en etapas tempranas de la enfermedad (en concreto durante los 10 primeros años) se produce daño[96, 97]. Teniendo en cuenta además el retraso en realizar el diagnóstico, muchos de los pacientes que manejamos acuden con algún tipo de daño irreversible.

Por ello resulta lógico que los tratamientos más precoces y más intensos mejoren el curso de las EsA en términos de incapacidad funcional, daño estructural y/o mortalidad, y por lo tanto la evaluación del pronóstico de los pacientes con EsA resulta fundamental desde el inicio, para una correcta toma de decisiones y así mejorar el curso de la enfermedad[98, 99].

Los factores predictivos de mala evolución o mal pronóstico (en relación con la pérdida de función, daño estructural, mortalidad, entre otros), pueden clasificarse en sociodemográficos, socioeconómicos y laborales, dependientes de la enfermedad, del tratamiento y otros factores como los psicológicos (tabla 24). Comentar que no existe ningún parámetro que por sí sólo permita estimar el pronóstico, y que de todos ellos, el más importante es la inflamación articular mantenida[100-107].

Tabla 24. Factores pronóstico de las espondiloartritis.

	FACTOR PRONÓSTICO
Sociodemográficos, socioeconómicos y laborales	<ul style="list-style-type: none">- Género masculino- Edad al inicio temprana- Bajo nivel de estudios- Bajo nivel socioeconómico- Actividad laboral intensa- Actividad física escasa-Tabaquismo- Escaso apoyo social
Marcadores genéticos	<ul style="list-style-type: none">- HLA-B27- HLA-B60- Gen del TNF-α- Gen del citocromo p450- Alelos HLA-B*4100, DRB1*0804, DQA1*0401, DQB1*0603, DRB1*0801, y DPB1*0202
Espondiloartritis	<ul style="list-style-type: none">- BASDAI y BASFI elevados- Nº elevado de articulaciones tumefactas- Dactilitis- Elevación de los reactantes de fase aguda- Afectación precoz de grandes articulaciones (caderas, rodillas)- Presencia de manifestaciones extra-articulares (uveítis anterior)
Tratamiento	<ul style="list-style-type: none">- Mala respuesta a AINE

	- Retraso en el inicio del tratamiento con FAME
Psicológico	- Depresión

Abreviaturas: BASDAI=Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI=Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; AINE=antiinflamatorio no esteroideo; FAME=fármacos modificadores de la enfermedad.

Evaluación de la respuesta al tratamiento

Ver [capítulos “Tratamiento”, “Espondilitis anquilosante”, “Artritis psoriásica”](#).

4.3. Evaluación durante el seguimiento de la EsA

Recomendación 29. Los pacientes con EsA deben de ser evaluados al menos una vez al año, intervalo que se puede modificar en función del tipo y gravedad de la EsA de base, de las características del paciente y de la estrategia y tipo del tratamiento [5, D, 90%].

Es indudable la necesidad de evaluaciones periódicas que nos permitan documentar y objetivar si el paciente mejora o empeora respecto al inicio o a la última revisión.

Esta incluye muchos de los parámetros ya recogidos en la primera visita, es decir datos clínicos, de laboratorio y radiológicos que den cuenta de la actividad, función, daño estructural y el impacto que todo ello produce en la vida del paciente. Estos datos a su vez se obtendrán del interrogatorio propio de cada visita médica, exploración, analíticas, radiografías y los cuestionarios específicos.

Pero en este punto es importante señalar que durante el seguimiento se realizará la evaluación del tratamiento (eficacia y toxicidad), punto de suma importancia para la toma de decisiones terapéuticas.

No existe consenso concreto a la hora de establecer la periodicidad de la evaluación del seguimiento. Así, parece lógico que al inicio de la enfermedad, los controles se realicen de forma precoz para establecer el diagnóstico, determinar el grado de actividad inflamatoria y su respuesta terapéutica, realizándose controles periódicos del paciente de una forma cercana entre 1,5 a 3 meses. Posteriormente, cuando la enfermedad está establecida, presenta un bajo nivel de actividad o una buena respuesta terapéutica, los controles se espacian en el tiempo y se retrasan a periodos que oscilan entre 6 y 12 meses.

Recomendación 30. El seguimiento de un paciente con EsA debe estar sistematizado e incluir la recogida de datos socio-laborales, clínicos, analíticos, radiológicos y de respuesta/toxicidad del tratamiento [5, D, 84,3%].

En la [tabla 25](#) se recogen el conjunto mínimo de datos a evaluar y recoger, así como su periodicidad durante el seguimiento de los pacientes con EsA. Recordar que algunos de estos parámetros varían en función de la EsA de base y las características del paciente.

Tabla 25. Variables mínimas a recoger durante el seguimiento en las espondiloartritis.

ÁREA	DESCRIPCIÓN	VARIABLES	PERIODICIDAD
Socio-económico	- Situación laboral - Apoyo psico-social y familiar	- Incapacidad laboral temporal, permanente	- En cada visita
Clínica y exploración	- Evolución de manifestaciones previas - Aparición de nuevas manifestaciones - Manifestaciones clínicas actuales: <ul style="list-style-type: none"> • Generales (astenia, anorexia, malestar, pérdida de peso, fiebre) • Articulares y de partes blandas <ul style="list-style-type: none"> ✓ Actividad ✓ Función • Extrarticulares‡ 	- Dolor espinal global y nocturno* - Valoración global del paciente y médico* - BASDAI - BASFI - Recuento articular (44-78) - Índice de entesitis validado** - Dactilitis - Distancia dedo-suelo, rotación cervical, distancia occipucio-pared y trago-pared, expansión torácica, test de Schöber, flexión lateral de la columna, distancia intermaleolar	- En cada visita
Analítica		- Hemograma - Bioquímica - Orina - VSG, PCR	- Si FAME, anti-TNF, o fármacos tóxicos cada 2-4 meses
Radiología	- Rx de columna, sacroiliacas, articulaciones periféricas	- mSASSS - BASRI - Índice de Sharp-van der Heijde modificado para Aps	- Anual los 3 primeros años y posteriormente cuando se estime oportuno
Tratamiento	- Eficacia y toxicidad	- Ver capítulo “Tratamiento”	- En cada visita

* Escala horizontal de 1-10 con descriptores numéricos (alternativamente escala analógica visual).

** Índice MASES, San Francisco, Berlin, etc.

‡Ver **capítulo “Manifestaciones extraarticulares”**.

Abreviaturas: BASDAI=Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI=Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; Aps=artritis psoriásica; BASRI= Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index; FAME=fármacos modificadores de la enfermedad; VSG=velocidad de sedimentación globular; PCR=protein C reactiva.

Se considera muy relevante el recoger **datos socio-laborales**, especialmente los referentes al ámbito laboral (incapacidades laborales temporales o permanentes, problemas en el trabajo que puedan estar relacionados con la EsA, etc.). Se recomienda preguntar por estas variables en cada visita y recogerlos cuando se produzcan cambios relevantes.

Siguiendo con los **aspectos clínicos**, al igual que en la primera visitase deberá recoger de forma sistematizada (en función de la EsA de base), las variables descritas en la tabla 21. Estos se recogerán en todas las visitas.

En cuanto a la **analítica**, si el paciente está en tratamiento con FAME, anti-TNF u otros fármacos de toxicidad considerable, se recomienda la realización periódica cada 2-4 meses de una analítica que incluya un hemograma, bioquímica, reactantes de fase aguda y análisis de orina. Se podrán solicitar otro tipo de determinaciones en función de cada caso, y aquellos pacientes que no estén tomando estos tratamientos y estén estables seguirán las mismas recomendaciones dadas para la población general.

Siguiendo con el **estudio radiológico**, para evaluar la evolución del daño estructural se solicitarán radiografías simples de columna (en sus tres segmentos) y de sacroiliacas anual durante los tres primeros años de evolución de la enfermedad, y posteriormente cada vez que se estime oportuno. Las radiografías de articulaciones periféricas se solicitarán cuando estén afectadas y se repetirán cuando se considere oportuno. Se podrán solicitar otro tipo de pruebas de imagen en función de cada caso concreto.

Finalmente, un punto clave en el seguimiento, al igual que en otras enfermedades es la **evaluación de la respuesta al tratamiento**. Este varía en función del tipo de EsA, si la afectación predominante es axial o periférica, fármaco empleado, etc. Y entre las variables que se van a emplear se incluyen: el dolor espinal nocturno, artritis, entesitis, BASDAI, valoración global del paciente, reactantes de fase aguda, DAS-28, así como la presencia de toxicidad. Para más información ver [capítulo “Tratamiento”](#).

4.4. Instrumentos de medida para cada dominio a evaluar

Evaluación de la actividad inflamatoria

Recomendación 31. Para evaluar la actividad inflamatoria, se recomienda hacer: valoración del dolor espinal (global y nocturno), VGP, VGM, recuento de articulaciones tumefactas y entesopatías (incluyendo la dactilitis), y reactantes de fase aguda [5, D, 87,1%].

A continuación se describen los instrumentos (cuestionarios, escalas, etc.) de medida específicos que valoran la actividad inflamatoria en las EsA.

Evaluación del dolor espinal

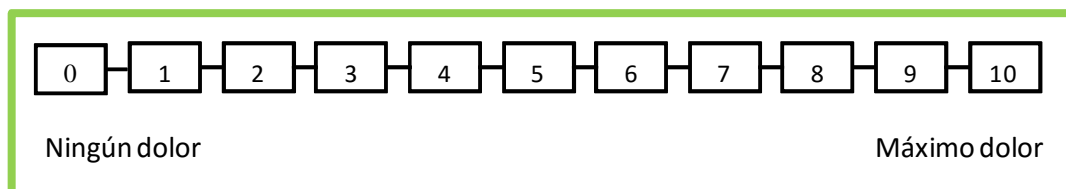
Recomendación 32. Se recomienda evaluar el dolor espinal (tanto global como nocturno por separado) mediante una escala horizontal de 10 cm dividida en 10 segmentos iguales de 1 cm, en la que las mediciones se acompañen de descriptores numéricos del 0 al 10, con indicadores en los extremos que marquen “Ningún dolor” (0) y “Máximo dolor” (10) [5, D, 94,3%].

El dolor espinal debe ser evaluado por el propio enfermo preferiblemente mediante una escala horizontal con descriptores numéricos del 1 al 10 ([figura 5](#)). Alternativamente se puede utilizar una escala analógica visual (EVA).

En este sentido se ha demostrado que algunas modificaciones de la EVA clásica con línea continua, como la utilización de descriptores numéricos, pueden mejorar su reproducibilidad en personas con bajos niveles de estudios[108]. Cuando se vaya a utilizar una EVA, es muy importante, sobre todo al principio, emplear cierto tiempo para su explicación y poner algún ejemplo concreto, para que quede claro qué es lo que realmente se pregunta con estas escalas. Posteriormente, con las EVA sucesivas, los pacientes habitualmente las cumplimentan con celeridad y seguridad.

Ejemplo de preguntas al respecto pueden ser: “¿Cuánto dolor de espalda tiene a consecuencia de su enfermedad?”, y “¿Cuánto dolor de espalda tiene por las noches a consecuencia de su enfermedad?”.

Figura 5. Escala recomendada para la valoración del dolor.



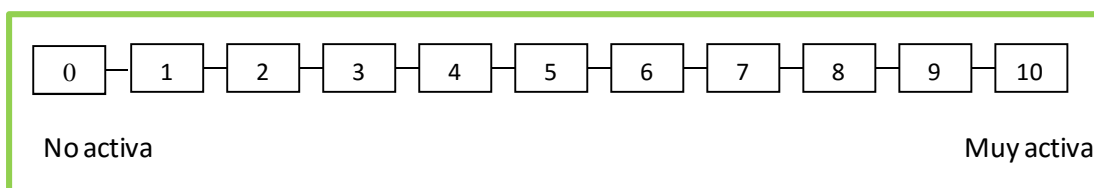
Valoración global de la enfermedad del paciente (escala con descriptor numérico)

Recomendación 33. Se recomienda realizar una valoración global de la enfermedad del paciente mediante una escala horizontal de 10 cm dividida en 10 segmentos iguales de 1 cm, en la que las mediciones se acompañen de descriptores numéricos del 0 al 10, con indicadores en los extremos que marquen “No activa” (0) y “Muy activa” (10) [5, D, 94,3%].

Al igual que con el dolor espinal, la valoración global de la enfermedad del paciente (VGP) se recomienda evaluarla con una escala horizontal y descriptores numéricos, **figura 6**, que igualmente deberá ser bien explicada. Alternativamente se puede utilizar una EVA.

Ejemplo de pregunta a formular puede ser: “¿En general/más o menos/globalmente cómo diría que ha estado de activa la enfermedad durante esta última semana?”.

Figura 6. Escala recomendada para la valoración global de la enfermedad del paciente.

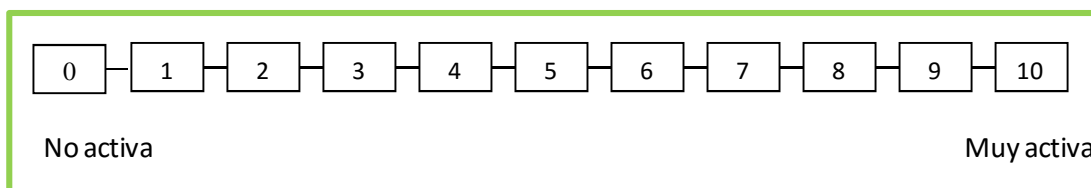


Valoración global de la enfermedad del médico

Recomendación 34. Se recomienda realizar una valoración global de la enfermedad del médico mediante una escala horizontal de 10 cm dividida en 10 segmentos iguales de 1 cm, en la que las mediciones se acompañen de descriptores numéricos del 0 al 10, con indicadores en los extremos que marquen “No activa” (0) y “Muy activa” (10) [5, D, 93%].

Resulta conveniente considerar la evaluación de la enfermedad tanto desde el punto de vista del paciente y como desde la perspectiva del médico, ya que ambas resultan importantes y complementarias. Para ello, como acabamos de señalar recomendamos realizar la valoración de la enfermedad por parte del médico (VGM) con una escala con descriptores numéricos tal y como se muestra en la **figura 7**. Alternativamente se puede utilizar una EVA.

Figura 7. Escala recomendada para la valoración global de la enfermedad del médico.



Valoración global de la enfermedad del enfermo (BASDAI)

Recomendación 35. Se recomienda realizar una valoración global de la enfermedad del paciente mediante el cuestionario BASDAI [5, D, 88,6%].

El cuestionario BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)[109] es un índice de actividad compuesto que utiliza escalas con descriptores numéricos de 0 a 10 (preferible aunque alternativamente se puede utilizar una EVA). Consta en 6 preguntas (cada una puntuada de 0 a 10) referidas a diferentes dominios relacionados con la actividad de la enfermedad. Estos dominios incluyen la fatiga (A), dolor en el esqueleto axial (B), dolor e inflamación en articulaciones periféricas (C), dolor al tacto o a la presión (D), la intensidad de la rigidez matutina (E), y la duración de la rigidez matutina. La puntuación total del BASDAI se obtiene con la siguiente **fórmula**:

$$\text{Puntuación BASDAI} = \frac{A+B+C+D + \left(\frac{E+F}{2} \right)}{5}$$

En cada pregunta se pide al paciente que haga una marca vertical en el punto de la línea que mejor represente su situación referida a la última semana. El BASDAI global puede estar entre 0 y 10. Valores altos en el BASDAI indican mayor actividad de la enfermedad.

Por otro lado, el BASDAI ha demostrado ser un instrumento válido, sensible al cambio, y fácil de aplicar para medir la actividad de la enfermedad, y además ha sido traducido y validado en español[110], por lo que podemos utilizarlo en la práctica diaria (**figura 8**).

Figura 8. BASDAI (versión española) utilizando una escala con descriptores numéricos.

Por favor, marque con una X el recuadro que representa su respuesta.

Las siguientes preguntas se refieren a cómo se ha sentido usted en la **ÚLTIMA SEMANA**.

Fatiga 1. ¿Cuánta fatiga o cansancio ha tenido usted?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Ninguna Muchísima

Dolor espinal 2. ¿Cuánto dolor ha tenido usted en cuello, espalda o caderas debido a su espondilitis?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Ninguno Muchísimo

Artritis periférica 3. ¿Cuánto dolor o inflamación ha tenido usted en las otras articulaciones (sin contar cuello, espalda y caderas)?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Ninguno Muchísimo

Entesitis 4. ¿Cuánto malestar ha tenido usted en las partes de su cuerpo que le duelen al tocarlas o presionarlas?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Ninguna Muchísima

Intensidad de la rigidez matutina 5. ¿Cuánta rigidez matutina ha tenido usted al despertarse?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Ninguna Muchísima

Duración de la rigidez matutina 6. ¿Cuánto tiempo le dura la rigidez matutina desde que se levanta?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

0 horas media hora 1 hora 1 hora y media 2 horas o más

Recuentos articulares y entesitis

Es muy aconsejable la utilización de homúnculos u otras figuras (figura 3 y 4), ya que facilitan enormemente el trabajo a la hora de realizar el recuento del número de articulaciones tumefactas y entesitis.

Se recomienda que el conteo sea sobre al menos 44 articulaciones (dependiendo de la EsA de base): esternoclaviculares (2), acromioclaviculares (2), hombros (2), codos (2), muñecas (2), rodillas (2), tobillos (2), MCF (10), IFP de las manos (10) y MTF (10), y en cuanto a las entesitis que se utilice un índice validado.

Evaluación de la función física

BASFI

Recomendación 36. Se recomienda la utilización del BASFI como instrumento de evaluación de la función física [5, D, 88,6%].

El BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index)[111] es un cuestionario de 10 preguntas (figura 9) que utiliza escalas horizontales con descriptores numéricos de 0 a 10 (preferible aunque alternativamente se puede utilizar una EVA). El BASFI evalúa la discapacidad física auto-percibida para realizar diversas actividades básicas de la vida diaria, y existe una versión traducida y validada en español[112].

La puntuación global es el promedio de las puntuaciones de cada una de las 10 preguntas y va, de 0 (mejor función) a 10 (peor función).

Figura 9. BASFI (versión española) utilizando una escala con descriptores numéricos.

Por favor, marque con una **X** el recuadro que mejor representa su respuesta a estas actividades, mientras más a la izquierda quiere decir que le resulta FÁCIL realizar esa actividad y mientras más a la derecha significa que le resulta DIFÍCIL o incluso IMPOSIBLE, realizar dicha actividad. Todas las preguntas se refieren a la **ÚLTIMA SEMANA**:

1. Ponerse los calcetines (o medias) sin ayuda
 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Fácil Imposible
2. Recoger un bolígrafo del suelo sin ayuda, inclinándose hacia delante (doblando la cintura)
 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Fácil Imposible
3. Coger de una estantería un objeto situado por encima de su cabeza, sin ayuda
 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Fácil Imposible
4. Levantarse de una silla sin apoyar las manos ni utilizar ninguna otra ayuda
 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Fácil Imposible
5. Estar acostado sobre su espalda y levantarse del suelo sin ayuda
 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Fácil Imposible
6. Estar a pie firme durante 10 minutos, sin apoyarse en nada, y no tener molestias
 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Fácil Imposible
7. Subir 12-15 escalones poniendo un pie en cada escalón, sin agarrarse al pasamanos y sin usar bastón o muletas
 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Fácil Imposible
8. Mirarse un hombro girando solo el cuello (sin girar el cuerpo)
 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Fácil Imposible
9. Realizar actividades que supongan esfuerzo: ejercicios, deporte, jardinería
 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Fácil Imposible
10. Realizar actividades que requieran dedicación plena todo el día (en casa o en el trabajo)
 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Fácil Imposible

IFD

El índice funcional de Dougados[113], es un índice sencillo de realizar en la práctica diaria (tabla 26). Consta de 20 preguntas, en el que se evalúan distintas funciones que engloban varias aéreas articulares. La puntuación total va de 0 a 40 (peor función cuanto más alta sea). Sin embargo, no está traducido ni validado en español.

Tabla 26. Índice funcional de Dougados.

	ANSWERS			
	Yes, with no difficulty	Yes, but with difficulty	No	
Can you				
Put on your shoes	0	1	2	
Pull on trousers	0	1	2	
Pull on a pullover	0	1	2	
Get into a bathtub	0	1	2	
Remain standing 10 min	0	1	2	
Climb 1 flight of stairs	0	1	2	
Run	0	1	2	
Sit down	0	1	2	
Get up from a chair	0	1	2	
Get into a car	0	1	2	
Bend over to pick up an object	0	1	2	
Crouch	0	1	2	
Lie down	0	1	2	
Turn in bed	0	1	2	
Get out of bed	0	1	2	
Sleep on your back	0	1	2	
Sleep on your stomach	0	1	2	
Do your job or housework	0	1	2	
Cough or sneeze	0	1	2	
Breathe deeply	0	1	2	
Total score:	X_1	X_2	X_3	$X_1 + X_2 + X_3$

BASMI

El BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index)[114, 115] es un índice que combina diferentes medidas metrológicas (distancia trago-pared, rotación cervical, distancia intermaleolar, flexión lateral lumbar y test de Schöber).

Cada uno de estos componentes se puede puntuar según, de 0 a 10 si se sigue una escala de 11 puntos (preferible), [figura 10](#), parte inferior o [tabla 27](#), o de 0 a 2 si se sigue una escala de 3 puntos ([tabla 28](#)), o una función lineal ([figura 10](#) parte superior, más con fines de análisis estadísticos).

Si utilizamos escala de 11 puntos (preferible), cada medida metrológica se puntuará de 0 a 10 para derecha e izquierda dando el resultado la media de los dos. La puntuación final del BASMI es la media de las 5 puntuaciones de las medidas metrológicas. La puntuación global del BASMI puede estar entre 0 (mejor) y 10 (peor). El BASMI ha mostrado buena correlación con otras medidas de enfermedad y con los índices radiológicos.

Figura 10. BASMI utilizando una escala de 0 a 10.

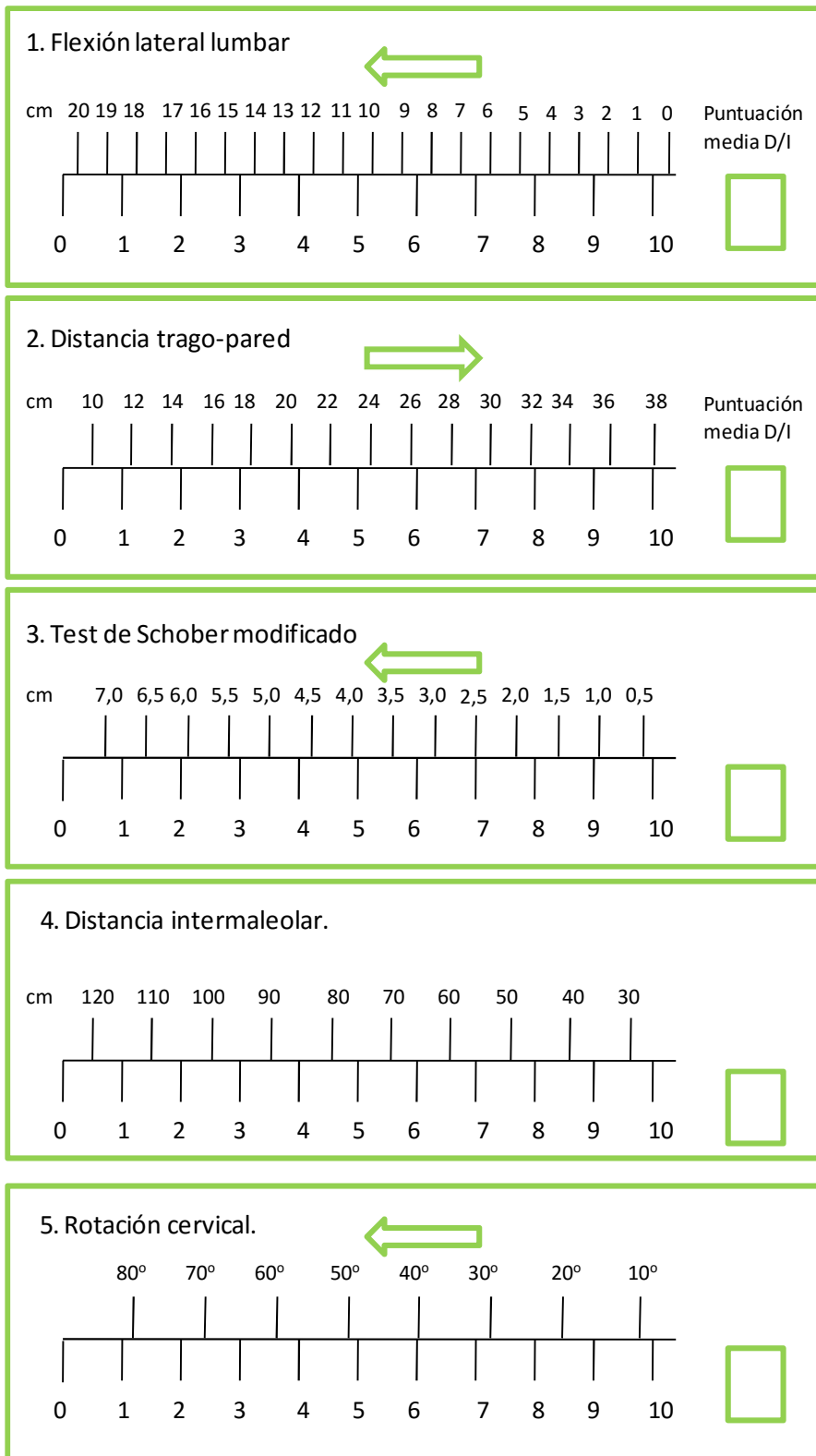


Tabla 27. Puntuación BASMI utilizando una escala de 0 a 10 (11 puntos).

Puntuación	Flexión lateral columna (cm)	Distancia trago-pared (cm)	Test de Schöber (cm)	Distancia intermaleolar (cm)	Rotación cervical (grados)
0	≥20 cm	≤10 cm	≤7,0 cm	≥120 cm	≥85°
1	18-20 cm	10-12,9 cm	6,4-7,0 cm	110-119,9 cm	76,6-85°
2	15,9-17,9 cm	13-15,9 cm	5,7-6,3 cm	100-109,9 cm	68,1-76,5°
3	13,8-15,8 cm	16-18,9 cm	5,0-5,6 cm	90-99,9 cm	59,6-68°
4	11,7-13,7 cm	19-21,9 cm	4,3-4,9 cm	80-89,9 cm	51,1-59,5°
5	9,6-11,6 cm	22-24,9 cm	3,6-4,2 cm	70-79,9 cm	42,6-51°
6	7,5-9,5 cm	25-27,9 cm	2,9-3,5 cm	60-69,9 cm	34,1-42,5°
7	5,4-7,4 cm	28-30,9 cm	2,2-2,8 cm	50-59,9 cm	25,6-34°
8	3,3-5,3 cm	31-33,9 cm	1,5-2,1 cm	40-49,9 cm	17,1-25,5°
9	1,2-3,2 cm	34-36,9 cm	0,8-1,4 cm	30-39,9 cm	8,6-17°
10	≤1,2 cm	≥37 cm	≥0,7 cm	≤30 cm	≤8,5°

Tabla 28. Puntuación BASMI según la escala de 3 puntos.

	0	1	2
	LEVE	MODERADO	GRAVE
Flexión lateral lumbar (cm)	>10 cm	5-10 cm	<5 cm
Distancia trago-pared (cm)	<15 cm	15-30 cm	>30 cm
Test de Schöber (cm)	>4 cm	2-4 cm	<2 cm
Distancia intermaleolar (cm)	>100 cm	70-100 cm	<70 cm
Rotación cervical (grados)	>70°	20-70°	<20°

Evaluación del daño estructural

Radiología simple:

Sacroilitis radiológica

La está basada en **los criterios de Nueva York**[45, 81]. La puntuación de 0 a 4 según la evolución del daño estructural e incluye: borramiento de los márgenes articulares, esclerosis, erosiones, estrechamiento y ensanchamiento del espacio articular y anquilosis. A mayor grado mayor daño estructural radiológico (**tabla 29**).

Tabla 29. Clasificación de la sacroilitis radiológica.

GRADO	HALLAZGO RADIOGRÁFICO
0	Normal
1	Cambios sugestivos
2	Anormalidades mínimas: pequeñas áreas de erosión o esclerosis, sin alteración del espacio articular.
3	Anormalidades inequívocas: sacroilitis moderada o avanzada con uno o más de los siguientes: erosiones, evidencia de esclerosis, estrechamiento, ensanchamiento o anquilosis parcial
4	Anormalidad grave: anquilosis total

Columna vertebral

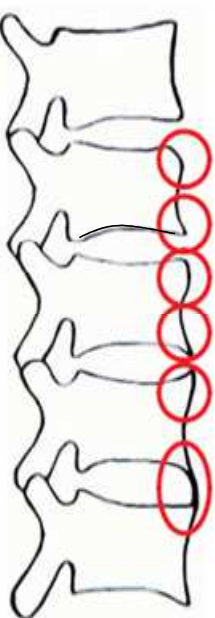
Modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score (mSASSS)[82]

Constituye una modificación sobre la escala original SASSS[116] que incluía la valoración anterior y posterior de los platillos vertebrales desde la parte inferior de T12 al platillo superior de S1, presentando 24 localizaciones posibles de afectación con una puntuación máxima de 24 puntos.

El mSASSS incorpora también la columna cervical desde la porción inferior de C2 hasta la parte superior de T1, consiguiendo una puntuación máxima de 100. Se asigna una puntuación de acuerdo a la siguiente escala: 0 (normal), 1 (erosión, cuadratura vertebral o esclerosis), 2 (sindesmofito) y 3 (fusión completa con sindesmofitos entre dos cuerpos vertebrales), ver [figura 11](#).

Figura 11. Puntuación del mSASS (Modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score).

Figura 11. Puntuación d



	0	1	2	3
C2				
C3				
C4				
C5				
C6				
C7				
T1				
T12				
L1				
L2				
L3				
L4				
L5				
S				

BASRI

El BASRI (Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index)[45, 81, 83, 117] valora la columna lumbar (en proyección AP y lateral), cervical (sólo en proyección lateral), así como las caderas y sacroilíacas (en proyección AP de la pelvis). El BASRI inicial fue descrito para la columna[83], a la que posteriormente se ha sumado la cuantificación del daño presente en caderas[117], consiguiéndose junto con la valoración de las sacroilíacas[81], el BASRI total o simplemente BASRI, que asigna puntuaciones a las lesiones radiográficas en una escala de 0 a 4 según la siguiente gradación ([tablas 30 y 31](#)). El intervalo de puntuación del BASRI total es de 2 a 16 puntos, siendo 2 la puntuación mínima necesaria observada en las articulaciones sacroilíacas para clasificar al paciente como EA. A mayor puntuación mayor daño estructural.

Tabla 30. Mediciones radiológicas BASRI-columna.

PUNTUACIÓN	GRADO	HALLAZGOS EN COLUMNA CERVICAL Y LUMBAR
0	Normal	Sin cambios
1	Sospechoso	Sin cambios claros
2	Leve	Cualquier numero de erosiones, cuadratura con o sin sindesmofitos en ≤ 2 vertebras
3	Moderado	Sindesmofitos en ≥ 3 vertebras \pm fusión afectando a 2 vertebras
4	Grave	Fusión afectando ≥ 3 vertebras
Se incrementa en 1 el grado si 2 ó 3 de los siguientes están presentes: erosiones, osteofito o protrusión		

Tabla 31. Mediciones radiológicas BASRI-cadera.

PUNTUACIÓN	GRADO	HALLAZGOS EN LA CADERA
0	Normal	Sin cambios
1	Sospechoso	Estrechamiento focal del espacio articular
2	Leve	Estrechamiento circunferencial del espacio articular $>$ de 2 mm
3	Moderado	Estrechamiento circunferencial del espacio articular \leq de 2 mm o aposición de hueso sobre hueso $<$ 1 cm
4	Grave	Deformidad ósea o aposición de hueso sobre hueso $>$ 1 cm
Se incrementa en 1 el grado si 2 ó 3 de los siguientes cambios óseos están presentes: erosiones, osteofito o protrusión		

Índice de Steinbrocker modificado para la Aps

Este índice radiológico[85], evalúa el daño producido por la Aps sobre un total de 40 articulaciones: todas las articulaciones de las manos incluyendo la muñeca que se cuenta como una articulación, las metatarsofalángicas y la interfalángica del primer dedo del pie. La puntuación para cada articulación va de 0 (normal) a 4 (destrucción total de la misma), por lo que se puede tener una puntuación máxima de 160 (tabla 32). A mayor puntuación mayor daño radiológico. El método ha sido validado y comparado con el método de Larsen con buenos resultados, y se ha utilizado en algunos estudios de casos y controles[118-121].

Tabla 32. Índice de Steinbrocker modificado para la artritis psoriásica.

PUNTUACIÓN	HALLAZGO RADIOLÓGICO
0	Normal
1	Osteopenia yuxta-articular o inflamación de partes blandas
2	Erosión
3	Erosión y disminución del espacio articular
4	Destrucción articular total (lisis o anquilosis)

Índice de Sharp-van der Heijde modificado para la Aps

Este método valora erosiones, el estrechamiento del espacio articular, subluxación, anquilosis, osteolisis, y el fenómeno del lápiz-copa[84, 122]. Las articulaciones evaluables para erosiones son: en la extremidad superior, 10 IFD/IFP, 10 MCF, los 2 primeros MTC, 2 radios, 2 cúbitos, 2

trapecios y 2 trapezoides; en los pies se evalúan, 10 MTF, IF de ambos primeros dedos. El espacio articular se mide en 10 IFD/IFP, 10 MCF, 2ª-4ª CMC, 2 trapecio-escafoideas, 2 escafo-semilunar-grande, 2 radiocarpiana, y en pies, 10 MTF y 2 IF de dedos gordos.

La máxima puntuación para las erosiones es de 5 en las articulaciones de las manos y de 10 en las de los pies (tabla 33). La osteolisis y el fenómeno del lápiz-copa se miden aparte y obtienen la máxima puntuación de erosiones y pinzamiento articular. A cada articulación se le puntúa con el valor mayor de los hallazgos que presente (erosiones y espacio articular). La puntuación máxima es de 200 para las erosiones de la mano y de 120 para las erosiones de los pies, y la puntuación máxima para el espacio articular es de 160 para las manos y de 48 para los pies. Por ello, la puntuación total máxima posible es de 528. A mayor puntuación mayor daño radiológico. Está validado y ha sido utilizado en estudios randomizados[123].

Tabla 33. Puntuación del índice de Sharp-van der Heijde modificado para la artritis psoriásica.

Puntuación de las erosiones.

PUNTUACIÓN	HALLAZGO RADIOLÓGICO
0	No erosiones
1	Erosión discreta
2	Erosión grande que no pasa la línea media
3	Erosión grande que pasa la línea media

Puntuación del espacio articular.

PUNTUACIÓN	HALLAZGO RADIOLÓGICO
0	Normal
1	Pinzamiento articular mínimo o asimétrico de hasta el 25%
2	Pinzamiento confirmado con pérdida de hasta el 50% del espacio normal
3	Pinzamiento confirmado con pérdida de entre el 50-99% del espacio normal o subluxación
4	Ausencia de espacio articular, presunta evidencia de anquilosis, luxación completa

PARS (psoriatic arthritis radiology score)

Este índice se ha generado específicamente para pacientes con Aps[124]. Puntúa un total de 40 articulaciones de manos y pies (8 IFD, 2 IFP de los pulgares, 8 IFP, 10 MCF, 2 muñecas, los 2 IFP de ambos primeros dedos del pie, 2ª y 5ª MTF). Todas las articulaciones puntúan en destrucción y proliferación. La puntuación de la destrucción está basada en la cantidad de superficie articular destruida en una escala de 0 a 5. La de proliferación considera cualquier tipo de proliferación ósea típica de la Aps y lo hace en una escala de 0 a 4 (tabla 34). La puntuación máxima de la destrucción es de 200 y la de la proliferación 160, dando una puntuación total máxima de 360. A mayor puntuación mayor daño radiológico. El método ha sido validado.

Tabla 34. Puntuación del PARS.

Puntuación de la destrucción.	
PUNTUACIÓN	HALLAZGO RADIOLÓGICO
0	Normal
1	≥1 erosión confirmada con una interrupción de la línea cortical >1 cm pero destrucción menor del 10% de la superficie total de la articulación
2	Destrucción del 11-25% de la superficie articular
3	Destrucción del 26-50% de la superficie articular
4	Destrucción del 51-75% de la superficie articular
5	Destrucción >75% de la superficie articular

Puntuación de la proliferación.	
PUNTUACIÓN	HALLAZGO RADIOLÓGICO
0	Normal
1	Proliferación ósea que mide 1-2 mm de la superficie ósea original, o, si los márgenes de la proliferación no se pueden distinguir de la superficie ósea original debe existir un claro e identificable crecimiento óseo no superior al 25% del diámetro original del hueso
2	Proliferación ósea de 1-2 mm o crecimiento óseo entre el 25-50%
3	Proliferación ósea ≥3 mm o crecimiento óseo >50%
4	Anquilosis ósea

Otras evaluaciones e instrumentos

Evaluación de la calidad de vida

Recomendación 37. Para aquellos interesados en evaluar la calidad de vida de los pacientes con EsA, se recomienda el uso bien de cuestionarios genéricos validados como el SF-12, o específicos como el ASQoL o el PsAQoL [5, D, 87,1%].

Para estudiar la calidad de vida relacionada con la salud, se pueden utilizar los denominados cuestionarios genéricos, como el Short-Form 36 (SF-36), o, mejor para la práctica diaria su formato reducido SF-12[125].

También disponemos de cuestionarios específicos como el ASQoL (**figura 12**) para la EA, del que tenemos una versión traducida y validada en español[126]. Consta de 18 preguntas, cada una de las cuales tiene 2 posibles respuestas (Si, que puntúa como 1 y No, que puntúa como 0). La puntuación global es la suma de las puntuaciones de cada pregunta y puede estar entre 0 (mejor calidad de vida) y 18 (peor calidad de vida). Se deben de contestar todas las preguntas puesto que si hay más de 3 preguntas en blanco no se puede llegar a calcular la puntuación global. En el caso de que haya entre 1 y 3 preguntas en blanco, la puntuación global se calcula de acuerdo con la fórmula $18x/18-m$, donde x es la puntuación global para las preguntas contestadas y m es el número de preguntas en blanco.

Figura 12. ASQoL, cuestionario específico de calidad de vida en espondilitis anquilosante.

Las siguientes frases han sido pronunciadas por pacientes con espondilitis anquilosante. Por favor, léalas detenidamente y responda sí o no según la frase se corresponda o no a su situación EN ESTE MOMENTO.

- | | | | | |
|---|----|--------------------------|----|--------------------------|
| 1. Mi estado de salud me impide ir a algunos sitios | SI | <input type="checkbox"/> | NO | <input type="checkbox"/> |
| 2. A veces tengo ganas de llorar | SI | <input type="checkbox"/> | NO | <input type="checkbox"/> |
| 3. Tengo dificultad para vestirme | SI | <input type="checkbox"/> | NO | <input type="checkbox"/> |
| 4. Tengo que hacer un esfuerzo para realizar tareas en casa | SI | <input type="checkbox"/> | NO | <input type="checkbox"/> |
| 5. Me es imposible dormir | SI | <input type="checkbox"/> | NO | <input type="checkbox"/> |
| 6. No puedo realizar actividades con la familia o amigos | SI | <input type="checkbox"/> | NO | <input type="checkbox"/> |
| 7. Siempre me siento cansado/a | SI | <input type="checkbox"/> | NO | <input type="checkbox"/> |
| 8. Tengo que dejar lo que estoy haciendo para descansar | SI | <input type="checkbox"/> | NO | <input type="checkbox"/> |
| 9. Tengo dolor insoportable | SI | <input type="checkbox"/> | NO | <input type="checkbox"/> |
| 10. Me lleva mucho tiempo arrancar por la mañana | SI | <input type="checkbox"/> | NO | <input type="checkbox"/> |
| 11. Soy incapaz de realizar tareas en casa | SI | <input type="checkbox"/> | NO | <input type="checkbox"/> |
| 12. Me canso fácilmente | SI | <input type="checkbox"/> | NO | <input type="checkbox"/> |
| 13. Con frecuencia me siento frustrado/a | SI | <input type="checkbox"/> | NO | <input type="checkbox"/> |
| 14. El dolor siempre está ahí | SI | <input type="checkbox"/> | NO | <input type="checkbox"/> |
| 15. Me siento un/a perdedor/a | SI | <input type="checkbox"/> | NO | <input type="checkbox"/> |
| 16. Me cuesta trabajo lavarme el pelo | SI | <input type="checkbox"/> | NO | <input type="checkbox"/> |
| 17. Mi enfermedad me baja la moral | SI | <input type="checkbox"/> | NO | <input type="checkbox"/> |
| 18. Me preocupa desmoralizar a la gente de mi alrededor | SI | <input type="checkbox"/> | NO | <input type="checkbox"/> |

En el caso de la Aps, existe un instrumento específico de evaluación de la calidad de vida validado, el PsAQoL[127, 128], que actualmente no está adaptado al español (tabla 35). Puntuación de 0 a 20, y en el que a mayor puntuación peor calidad de vida. Estos cuestionarios proporcionan una estimación del estado de salud físico, psicológico y social, auto-percibido por el sujeto de su vida diaria.

Tabla 35. PsAQoL.

I feel tired whatever I do
I find it difficult to have a good wash
It's too much effort to go out and see people
I feel there's no enjoyment in my life
I feel I am losing my independence
I often get angry with myself
I can't do the things I want to do
I feel older than my years
I'm unable to join in activities with my friends or family
It limits the places I can go
I have to push myself to do things
I am easily irritated by other people
I have to keep stopping what I'm doing to rest
I feel dependent on others
It takes me a long time to get going in the morning
I take it out on people close to me
I can't do things on the spur of the moment
I feel like a prisoner in my own home
I have to limit what I do each day
It puts a strain on my personal relationships

Evaluación para el diagnóstico

Índice MASEI (Madrid Sonographic Enthesis Index)

Para completar el índice MASEI[49] primeramente se realiza una exploración ecográfica, en escala de grises y power-Doppler 2D, bilateral de las siguientes entesis: entesis distal de tríceps y cuádriceps, tendón rotuliano proximal y distal, tendón de Aquiles y fascia plantar.

Posteriormente, y para cada entesis (tanto la del lado derecho como el izquierdo) se valora la actividad de la enfermedad y el daño estructural mediante la exploración de los siguientes parámetros que a su vez puntúan como se indica: grosor (puntuación 0-1), estructura (puntuación 0-1), calcificaciones (puntuación 0-3), erosiones (puntuación 0 ó 3), bursas (puntuación 0-1), señal power-Doppler (puntuación 0 ó 3). Así se valorarán un total de 12 entesis dando una puntuación total de 0 a 126 ([tabla 36](#)).

Indicar que se ha establecido un corte en una puntuación , que discrimina entre pacientes con EsA (puntuación ≥ 18) de los que no la presentan, con una sensibilidad del 83,3%, especificidad del 82,8%, razón de verosimilitud positiva (likelihood ratio en inglés) de 4,8 y negativa de 0,2.

Tabla 36. Índice MASEI (Madrid Sonographic Enthesis Index).

ENTESIS (DERECHA E IZQUIERDA)	PUNTUACIÓN
Polo inferior del calcáneo: aponeurosis plantar	
Estructura de la aponeurosis plantar	0 ó 1
Grosor de la aponeurosis plantar > 4,4 mm	0 ó 1
Erosión en el polo inferior del calcáneo	0 ó 3
Calcificación de la entesis del polo inferior del calcáneo	0, 1, 2, ó 3
Power Doppler de la entesis de la aponeurosis plantar	0 ó 3
Polo superior del calcáneo: tendón de Aquiles	
Estructura del tendón de Aquiles	0 ó 1
Grosor del tendón de Aquiles > 5,29 mm	0 ó 1
Bursitis retrocalcánea	0 ó 1
Erosión en el polo posterior del calcáneo	0 ó 3
Calcificación de la entesis del polo posterior del calcáneo	0, 1, 2, ó 3
Power Doppler del polo posterior del calcáneo	0 ó 3
Tuberosidad tibial: ligamento rotuliano distal	
Estructura del ligamento rotuliano	0 ó 1
Grosor del ligamento rotuliano > 4 mm	0 ó 1
Bursitis infrarotuliana	0 ó 1
Erosión en la tuberosidad tibial	0 ó 3
Calcificación de la entesis de la tuberosidad tibial	0, 1, 2, ó 3
Power Doppler de la entesis de la tuberosidad tibial	0 ó 3
Polo inferior de la rótula: ligamento rotuliano proximal	
Estructura del ligamento rotuliano	0 ó 1
Grosor del ligamento rotuliano > 4 mm	0 ó 1
Erosión en el polo inferior de la rótula	0 ó 3
Calcificación de la entesis del polo inferior de la rótula	0, 1, 2, ó 3
Power Doppler de la entesis del polo inferior de la rótula	0 ó 3
Polo superior de la rótula: tendón del cuádriceps	
Estructura del tendón del cuádriceps	0 ó 1
Grosor del tendón del cuádriceps > 6,1 mm	0 ó 1
Erosión en el polo superior de la rótula	0 ó 3
Calcificaciones de la entesis del polo superior de la rótula	0, 1, 2, ó 3
Power Doppler de la entesis del polo superior de la rótula	0 ó 3
Tuberosidad del olecranon: tendón del tríceps	
Estructura del tendón del tríceps	0 ó 1
Grosor del tendón del tríceps > 4,3 mm	0 ó 1
Erosión en el olecranon	0 ó 3
Calcificaciones de la entesis del olecranon	0, 1, 2, ó 3
Power Doppler de la entesis del olecranon	0 ó 3

Entre los muchos cuestionarios que existen para evaluar la calidad de vida de las EsA finalmente señalamos el HAQ-S[129], que es el HAQ modificado para EsA, el cuestionario de incapacidad de Leeds revisado[130], y el PGI (Patient General Index)[131].

4.5. Comorbilidad en las EsA

Recomendación 38. Se recomienda que el reumatólogo vigile y controle la comorbilidad asociada a las EsA, para lo que contará con la colaboración del médico de AP y en caso necesario de otros especialistas, y procurará la participación activa del propio enfermo [5, D, 90%].

En el momento actual no es fácil discernir qué comorbilidad se debe directamente a la actividad de las EsA (complicación de la enfermedad) y cuál no (comorbilidad asociada), pues la inflamación mantenida figura como mecanismo patogénico implicado de una u otra forma en la mayoría de ambas situaciones.

Actualmente se admite que el control del proceso inflamatorio reduce la comorbilidad y, a su vez, la comorbilidad agrava el pronóstico del enfermo. Se recomienda por tanto, el estudio y tratamiento de la comorbilidad en el paciente con EsA.

El reumatólogo es el principal proveedor de salud en los pacientes con EsA, y es, por tanto, responsable de controlar el proceso inflamatorio y de vigilar las distintas comorbilidades, con el apoyo del médico de AP y la colaboración de otros especialistas si fuera necesario. En esta labor se debe fomentar la participación activa del propio enfermo que va más allá de ser un simple receptor de información; el entendimiento de su potencial como modificador de hábitos saludables y conductas responsables facilitará la buena relación médico-enfermo, el cumplimiento terapéutico y la coparticipación en las decisiones médicas. En este mismo sentido, la fluida interrelación entre los proveedores de salud de un mismo enfermo y el propio enfermo es de inestimable ayuda.

Complicaciones propias de las EsA

Recomendación 39. En todos los paciente con EsA se deben descartar las manifestaciones extrarticulares (como la uveítis, EII o psoriasis), [5, D, 91,7%]. Informar al respecto al paciente puede ser de gran ayuda para su diagnóstico precoz [5, D, 91,7%].

Uveítis, EII, psoriasis

Ver [capítulo “Manifestaciones extraarticulares”](#).

Complicaciones Cardíacas

Recomendación 40. No se recomienda hacer una búsqueda sistemática de posibles complicaciones cardíacas mediante pruebas complementarias en ausencia de manifestaciones clínicas u otros factores que así lo indiquen [5, D, 91,4%].

Las manifestaciones cardíacas relacionadas con el HLA-B27 y las EsA son frecuentes y a menudo asintomáticas, aunque en algunas ocasiones pueden llegar a producir un bloqueo completo o una insuficiencia aórtica.

La insuficiencia aórtica y los trastornos de conducción en las EsA tienen una fuerte relación con el HLA-B27, más intensa cuando ambos trastornos cardíacos aparecen juntos[132]. Pueden aparecer de forma aislada sin clínica de EsA. Entre los pacientes portadores de marcapasos, se ha observado un alto porcentaje de pacientes HLA-B27 positivos, que alcanza el 20% en algunas series, aunque la mayoría carecen de manifestaciones propias de la EsA[132, 133].

En las EsA pueden aparecer bloqueos de conducción a nivel del nodo atrioventricular, en lugar del bloqueo habitual situado por debajo del nodo a nivel del haz de his. Con mayor frecuencia se observan bloqueos incompletos.

La presencia de pequeñas lesiones valvulares aórticas o de la raíz de la aorta es un hallazgo ecográfico relativamente frecuente en las EsA[132, 134, 135]. La mayoría de las veces carecen de relevancia clínica, pero en ocasiones pueden presentarse como una insuficiencia aórtica sin estenosis con manifestaciones clínicas de insuficiencia cardíaca y precisar de recambio valvular. Existen variedades con estenosis subaórtica o con afección del septo interventricular e insuficiencia mitral asociada.

Estas alteraciones cardíacas en general no muestran una clara relación con las características de las EsA, y la mayoría de las veces se trata de trastornos leves carentes de significado clínico, no habiéndose demostrado utilidad en su búsqueda sistemática en ausencia de manifestaciones clínicas[132].

En esta misma línea cabe mencionar la ausencia de recomendaciones sobre este particular en los diferentes documentos de consenso y guías de práctica clínica publicados sobre EsA.

Complicaciones Pulmonares

Recomendación 41. No se recomienda hacer una búsqueda sistemática de posibles complicaciones pulmonares mediante pruebas complementarias en ausencia de manifestaciones clínicas u otros factores que así lo indiquen [5, D, 91,4%].

Aunque son frecuentes pequeñas alteraciones pulmonares cuando se realizan pruebas funcionales o técnicas de imagen de alta resolución, la mayoría de las veces carecen de significado clínico.

Fibrosis

En un porcentaje pequeño, probablemente <1%, los enfermos con EA desarrollan fibrosis pulmonar apical generalmente bilateral[136]. La radiografía simple puede mostrar pequeños infiltrados nodulares o lineales y engrosamientos pleurales que evolucionan a lesiones fibroquísticas con formación de auténticas bullas. Estas alteraciones están en relación con la evolución de la enfermedad, y suelen ser asintomáticas, a pesar de estar frecuentemente colonizados por *Aspergillus spp* o de ser susceptibles a sobre-infección bacteriana o a complicarse con bronquiectasias.

Alteraciones en las pruebas funcionales respiratorias

Se han observado alteraciones de las pruebas funcionales respiratorias en pacientes con EA, incluso en fases muy precoces de la enfermedad (en sujetos asintomáticos) y se desconoce su significado clínico.

En general estas alteraciones son de carácter leve y están en relación con el tiempo de evolución de la enfermedad y la reducción de la expansión torácica.

Predominan los patrones restrictivos, más frecuentes en fases más avanzadas, asociados a la menor distensibilidad de la caja torácica por afección de las articulaciones condrocostales y costotransversas, que es parcialmente compensada por un mayor esfuerzo diafragmático [137, 138].

Otras alteraciones pulmonares

La exploración sistemática del parénquima pulmonar mediante TAC de alta resolución en pequeños grupos de pacientes con EA, ha puesto de manifiesto una alta frecuencia de alteraciones inespecíficas tanto en el parénquima como de la pleura, incluso en fases muy precoces, casi siempre asintomáticas y con radiografía convencional normal[136, 139]. Se trata de engrosamientos pleurales, de las paredes bronquiales. Al igual que con las pruebas funcionales respiratorias, se ignora el auténtico alcance de estos hallazgos.

Complicaciones Renales

Recomendación 42. En los pacientes con EsA se recomienda el control analítico rutinario de la función renal y elemental de orina, así como un seguimiento de la presión arterial, adaptado a las características de cada caso (actividad inflamatoria, tratamiento, edad, comorbilidades asociadas, etc.) [5, D, 85,7%].

Las EsA pueden presentar complicaciones renales, a menudo relacionadas con la toma de AINE, menos frecuente es la nefropatía IgA o la amiloidosis secundaria.

Insuficiencia renal

El uso de AINE puede ocasionar un deterioro brusco o progresivo de la función renal en personas con alteraciones renales previas debidas a hipertensión arterial, diabetes o arteriosclerosis. La edad y las situaciones de deshidratación son especialmente predisponentes.

Estos pacientes suelen presentar una insuficiencia renal previa muchas veces multifactorial con una reserva funcional escasa, a veces no diagnosticada, en las que el AINE puede actuar como desencadenante de una crisis renal aguda o con mayor frecuencia contribuir al lento y progresivo deterioro de la función renal[140, 141].

Nefropatía intersticial

La utilización crónica de analgésicos y/o AINE puede ocasionar una necrosis papilar y nefropatía tubulointersticial crónica. Es de lenta aparición con proteinuria leve, microhematuria y alteraciones de la función tubular que pueden derivar en insuficiencia renal [142]. Aunque se desconoce su prevalencia, se considera infrecuente.

Nefropatía IgA

Es una forma poco común de glomerulonefritis mesangial asociada al depósito de IgA, de idénticas características a la enfermedad de Berger. Cursa con microhematuria y proteinuria moderada de rango no nefrótico con escasa progresión a insuficiencia renal[143]. Es frecuente el aumento sérico y depósitos cutáneos de IgA [144]. El diagnóstico se debe confirmar con una biopsia renal.

Amiloidosis

(Ver también el [capítulo “Tratamiento”](#))

La amiloidosis secundaria es una complicación tardía de la EA relacionada con la duración de la misma y la persistencia de la actividad inflamatoria. Es más frecuente en los enfermos con artritis periférica y aquellas de inicio juvenil. Se desconoce su prevalencia. En un estudio prospectivo con biopsia de grasa subcutánea de una serie de enfermos de una consulta especializada se observó amiloide en el 7% de ellos, aunque sólo un escaso número presentaron manifestaciones clínicas de amiloidosis[145].

El riñón es el órgano que con mayor frecuencia se afecta, y el que primero determina la sospecha diagnóstica. Suele cursar con proteinuria, con o sin microhematuria y deterioro de la función renal en las fases más avanzadas. El diagnóstico se realiza por la demostración del material amiloide en una biopsia de grasa subcutánea, o de mucosa rectal, aunque puede ser necesaria la biopsia renal para descartar otros procesos y valorar el grado de extensión.

Es de esperar que con el tratamiento actual más eficaz de las EsA la prevalencia de esta complicación se reduzca notablemente.

Complicaciones neurológicas

Recomendación 43. En los pacientes con EsA se recomienda una valoración cuidadosa de cualquier semiología neurológica [5, D, 84,3%].

Las complicaciones neurológicas son poco frecuentes, y la mayoría de las veces se presentan como radiculopatías. Los síndromes de cola de caballo o las compresiones medulares por fracturas de la columna son excepcionales y aparecen en casos muy evolucionados.

Radiculopatías

Los dolores de tipo radicular no son infrecuentes en la EA, sobre todo en las formas más evolucionadas. No se suelen acompañar de déficits neurológicos y generalmente son autolimitados, aunque pueden ser muy molestos. Se presentan en cualquier localización, cervical, dorsal o lumbar.

Síndrome de cola de caballo

Es una complicación rara que aparece en la EA muy evolucionada. Se asocia a una enorme dilatación sacular de la aracnoides visible desde L1 hasta el final del saco dural. Suele cursar con trastornos sensitivos perineales y en extremidades inferiores de lenta instauración, al que se pueden añadir alteraciones esfinterianas en grado variable y en los casos más graves pérdida de fuerza o incluso paraparesia[146]. El diagnóstico es clínico, y se basa en la exclusión de otros tipos de lesiones mediante RM[147].

Otras alteraciones neurológicas

La subluxación atloaxoidea, al igual que en la artritis reumatoide es una complicación tardía y poco frecuente, pero no suele producir alteraciones neurológicas[148].

Las fracturas en bloque en los enfermos con EA avanzada con fusión vertebral extensa pueden ser una complicación muy grave. La inestabilidad de la fractura junto con la posibilidad de desplazamiento y compresión medular es real[149]. Su diagnóstico con radiología convencional es difícil, y suele precisar de TAC o RM.

Comorbilidad no relacionada directamente con las EsA

Osteoporosis

Recomendación 44. Se recomienda tener muy presente la posibilidad de desarrollar osteoporosis en los enfermos con EsA y valorar la necesidad de pruebas diagnósticas adicionales para su diagnóstico y evaluación según los factores de riesgo y las características clínicas de cada caso [5, D, 87,1%]. Dado que la interpretación de la densitometría mineral ósea lumbar puede verse dificultada por la presencia de calcificaciones en las entesis espinales, se recomienda valorar en este caso la densitometría de cadera [5, D, 87,1%].

Los enfermos con EsA tienen mayor frecuencia de osteoporosis y de fracturas vertebrales. Aparecen mayoritariamente en varones y a edades más tempranas.

En la EA se ha demostrado un descenso de los valores de densidad mineral ósea (DMO) desde los primeros años[150], probablemente como consecuencia de varios factores, entre los que desatacan el proceso inflamatorio y la reducción de la actividad física. Esta situación se invierte con la evolución de la enfermedad, debido al incremento de masa ósea que se atribuye a la osificación de las entesis. En la Aps también se han observado valores bajos de DMO lumbar y femoral[151].

Distintos estudios han confirmado además, un incremento significativo del número de fracturas vertebrales en estos pacientes respecto a la población control[152, 153]. La aparición de fracturas vertebrales en relación a traumatismos mínimos con compresión del canal medular es una complicación muy grave asociada a los estadios más avanzados de las EsA.

A pesar de estos datos, llama la atención la escasa relevancia concedida por la mayoría de los reumatólogos a esta complicación en comparación con la AR.

Comorbilidad cardiovascular

Recomendación 45. En los pacientes con EsA se recomienda reducir la actividad inflamatoria de la enfermedad al máximo y conseguir un adecuado control de los factores de riesgo tradicionales [5, D, 90%].

Los enfermos con EsA tienen mayor prevalencia de procesos cardiovasculares que la población general.

En los últimos años se han relacionado la inflamación y riesgo cardiovascular, considerando a la inflamación como un factor independiente de riesgo[154]. Esto ha impulsado un mayor interés por esclarecer la relación entre enfermedades reumáticas y riesgo cardiovascular. La atractiva posibilidad de poder reducir ese riesgo con el control del proceso inflamatorio es un buen estímulo para mejorar el tratamiento de muchas enfermedades. Así se ha podido demostrar que el aumento del riesgo cardiovascular en la AR, se debe en parte al mismo proceso inflamatorio, que contribuye de forma independiente y adicional a su exceso de prevalencia, mal pronóstico e incremento de la mortalidad[154, 155]. Es lógico pensar que el buen control de la inflamación conlleve una reducción en el número de eventos cardiovasculares como así sugieren los algunos estudios realizados[156].

En las EsA el número de estudios en este sentido es sensiblemente menor[157]. Recientemente se ha descrito un aumento en la prevalencia de cardiopatía isquémica, arteriosclerosis, enfermedad vascular periférica, insuficiencia cardíaca, diabetes tipo II, hiperlipidemia e hipertensión arterial, así como la mortalidad por estas patologías en las paciente con EA y Aps, comparado con la población control[158-162].

Con independencia del efecto que la inflamación mantenida pueda ejercer sobre la patogenia de estos procesos, es fácil anticipar que su control tenga efectos que van más allá de la mejoría en la semiología articular. Por otra parte, teniendo en cuenta el tiempo que esos enfermos están con nosotros, y la influencia que podemos ejercer sobre ellos, debemos promover además el adecuado control de los factores de riesgo tradicionales como presión arterial, peso, ejercicio, tabaco, dislipemias y consumo de alcohol.

5. Tratamiento farmacológico

5.1. Consideraciones generales

Recomendación 46. El tratamiento de las EsA debe ajustarse a las manifestaciones clínicas de la enfermedad, gravedad de los síntomas, otros hallazgos clínicos, a factores pronósticos, así como a las características generales (edad, sexo, comorbilidad, etc.) preferencias y expectativas del paciente [5, D, 92,9%].

El tratamiento de las EsA debe ajustarse a distintos parámetros e incluye recursos farmacológicos como los AINE, GC, FAME y las terapias biológicas, pero también no farmacológicos, como el reposo, los programas de ejercicios físicos, la fisioterapia, la cirugía y una adecuada formación e información de los pacientes.

Recomendación 47. El manejo óptimo de los pacientes con EsA requiere la combinación de tratamientos farmacológicos y no farmacológicos que deben insaturarse lo antes posible [5, D, 92,9%].

Objetivo del tratamiento

Recomendación 48. El objetivo del tratamiento de las EsA 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 periférica, etc.), preservar la capacidad funcional, mantener una buena calidad de vida y controlar el daño estructural [5, D, 93,3%].

La menor actividad clínica posible idealmente correspondería a un índice BASDAI \leq 2 y una VGP <2, lo que indicaría la práctica ausencia de dolor y rigidez articular.

No obstante, se considera aceptables un BASDAI y una VGP y del dolor axial nocturno <4 cm en la EVA[5].

5.2. Fármacos (eficacia y seguridad)

A continuación se muestran los datos referentes a la eficacia y seguridad de los distintos fármacos utilizados en así como la monitorización de los mismos.

Analgésicos

Recomendación 49. Los analgésicos como el paracetamol o los opiáceos, pueden ofrecerse a pacientes con EsA que no consiguen controlar el dolor con los AINE, o si estos últimos están contraindicados o son mal tolerados [5, D, 87,1%].

La eficacia del paracetamol y de otros analgésicos no ha sido lo suficientemente probada hasta el momento en pacientes con EsA. Pero, por otro lado, es bien conocida su eficacia en el tratamiento del dolor en otros trastornos musculoesqueléticos y su buen perfil de seguridad[163, 164], por lo que se puede extrapolar la experiencia en otros campos a las EsA.

Antinflamatorios no esteroideos

Recomendación 50. Los AINE se recomiendan (si no existe contraindicación) como tratamiento de primera línea para el control del dolor, la rigidez y mejorar la función en pacientes con EsA [1b, A, 94,3%]. Una vez alcanzado el objetivo terapéutico se recomienda mantener la mínima dosis eficaz [5, D, 94,3%]. Antes de considerar un AINE como ineficaz este debe haberse administrado durante al menos 2-4 semanas a las dosis máximas recomendadas o toleradas [4, C, 94,3%].

El manejo de las EsA estuvo muy limitado hasta el uso de los AINE. Estos han supuesto el principal pilar terapéutico desde 1950. Posteriormente, han ido apareciendo distintas moléculas que han intentado mantener la misma eficacia disminuyendo el número de los eventos adversos de estos fármacos.

Los AINE producen un rápido alivio del dolor tanto axial como periférico, así como de la rigidez[165-169], tanto que este hecho forma parte de los Criterios de Clasificación de Amor[13], y de los de de Berlín[39]. Por otro lado, también han demostrado su eficacia en la mejora de la función y calidad de vida[170].

No obstante, la respuesta a AINE varía entre pacientes y se estima que hasta un cuarto de ellos pueden no responder. De hecho, la falta de respuesta en los primeros dos años se considera un factor de mal pronóstico[100].

Pero, en este sentido, es muy importante recordar, que antes de considerar un AINE como ineficaz para el tratamiento de las EsA, este ha de ser pautaado a dosis plenas o máximas toleradas, y en casos graves incluso a dosis supra-máximas.

Se pueden encontrar diferencias de eficacia dependiendo de:

- 11) La localización de la enfermedad: la afectación axial y las entesitis responden mejor que la artritis periférica.
- 12) El AINE utilizado: en la clínica, pero sin que exista una demostración clara experimental, existe una respuesta idiosincrática a los AINE, de tal manera que cada paciente responde mejor a un AINE que a otros. Los más utilizados son la indometacina, diclofenaco y los inhibidores selectivos de la Cox-2, entre otros.
- 13) La adecuación a las fases de dolor: puesto que la mayoría de los pacientes tiene dolor nocturno, se deberían recomendar un AINE de acción prolongada al acostarse, aunque es frecuente que el paciente precise una dosis adicional por la mañana de un AINE de vida media corta[171].

Por otro lado, existe evidencia de las posibles ventajas en cuanto al daño estructural de la administración continua frente a demanda de los AINE. En un estudio animal experimental, el tratamiento continuo con AINE inhibió la formación ósea[172]. Además, se ha visto que previene la formación heterotópica de hueso tras artroplastia de cadera en humanos[173]. Un ensayo clínico demostró que el tratamiento continuo disminuye la progresión radiológica sin claro aumento de la toxicidad con respecto al tratamiento a demanda[37]. No obstante, a nivel individual, es importante evaluar los riesgos añadidos, principalmente digestivos y cardiovasculares[174], y en la práctica clínica es frecuente restringir el uso continuo a la fase activa de la enfermedad.

Finalmente, en cuanto a su perfil de seguridad, los AINE aumentan el riesgo de sangrado digestivo, que es dosis dependiente, y que puede reducirse con el uso de gastroprotectores. También se han asociado a toxicidad cardiovascular, renal y hepática, entre otros. En la **tabla 37** se enumeran las recomendaciones propuestas en el documento de consenso de la SER y el Colegio Mexicano de Reumatología sobre el uso de AINE[174].

Tabla 37. Recomendaciones sobre el uso de AINE en relación a la toxicidad de los mismos.

RIESGO GASTROINTESTINAL
<p>Se debe evaluar el perfil gastrointestinal basal de riesgo del paciente y AINE, de tal manera que:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si el riesgo gastrointestinal es alto, se debe evitar en la medida de lo posible el uso de AINE y en caso de ser necesarios usar COXIB + inhibidores de la bomba de protones (IBP) • Si riesgo gastrointestinal es medio se pueden usar COXIB solos o AINE + IBP • Si el riesgo gastrointestinal es bajo, se deben usar IBP en el caso de dispepsia asociada a AINE
RIESGO CARDIOVASCULAR
<p>Se debe evaluar el perfil basal de riesgo cardiovascular del paciente y AINE, teniendo en cuenta que los factores fundamentales son el tiempo y la dosis, de tal manera que:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si el riesgo cardiovascular es alto se debe evitar el uso de AINE. Excepcionalmente pueden utilizarse por un tiempo limitado y a la menor dosis posible • Si el riesgo cardiovascular es intermedio pueden utilizarse AINE a dosis bajas durante el menor tiempo posible
<p>En pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, edema o hipertensión arterial no controlada deberán restringirse los AINE; la hipertensión arterial aislada no es una contraindicación de AINE aunque es obligado su control durante el tratamiento</p>
<p>En pacientes anticoagulados se deben restringir los AINE. Se recomienda como primera elección el uso de medidas no farmacológicas (reposo, bajar peso, bastón, rehabilitación), paracetamol o codeína</p>
OTROS RIESGOS (RENAL, HEPÁTICO, ETC.)
<p>En pacientes con riesgo renal debe restringirse el uso de AINE</p>
<p>En pacientes con enfermedad hepática, los AINE deben ser utilizados a la dosis mínima necesaria por el menor tiempo posible y monitorizando enzimas hepáticas; en pacientes con insuficiencia hepática grave el uso está contraindicado</p>
<p>En pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a AINE, eritema multiforme, urticaria, Síndrome de Stevens-Johnson o fotosensibilidad, se debe tener precaución antes de prescribirlo</p>
<p>Se recomienda precaución en el uso de AINE en asmáticos</p>
<p>Cuando existen antecedentes de alergia a AINE tradicionales o al ácido acetilsalicílico, se deben tomar precauciones porque hay evidencia contradictoria de reacción cruzada con otros AINE</p>
<p>En enfermedades hematológicas, los AINE deben ser utilizados a la dosis mínima necesaria por el menor tiempo posible y se debe vigilar el hemograma</p>
<p>En pacientes con lupus eritematoso sistémico se debe considerar la posible aparición de meningitis aséptica en relación con el uso de AINE, especialmente con el ibuprofeno</p>

Glucocorticoides

Recomendación 51. En las EsA se recomiendan las infiltraciones de GC locales en pacientes refractarios a AINE [1c, A, 90%]. Sólo en situaciones excepcionales con gran componente inflamatorio se recomienda el uso de GC sistémicos [2b, B, 90%].

El empleo de los GC en las EsA es bastante limitado en la actualidad. Se utilizan como opción complementaria a los AINE, sobre todo en formas con afectación periférica (articular o

entesítica). Además, pueden ofrecer una opción de tratamiento para aquellos pacientes con intolerancia o que sean refractarios a los AINE.

En la práctica clínica diaria, los GC orales parecen menos eficaces en las EsA que en otras enfermedades como la AR. Sin embargo, no hay evidencia científica concluyente al respecto.

Administrados de forma local en sacroiliacas (tanto intra como periarticularmente), e incluso articulaciones facetarias han demostrado eficacia, con persistencia de la respuesta hasta al menos dos meses, e incluso puede perdurar más, por lo que en casos seleccionados pueden ser utilizados[175-178].

En la coxitis sintomática con inadecuada respuesta a AINE o GC orales, la infiltración de GC bajo control de imagen (ECO o TAC) puede producir mejoría[3, 179].

Por otro lado, en articulaciones periféricas también presentan cierta eficacia, aunque avalada por sólo un pequeño estudio en oligoartritis indiferenciadas[180], si bien se puede extrapolar la eficacia de otras formas de artritis periférica.

Actualmente no existe evidencia científica de calidad sobre el uso de GC locales en las entesitis, pero la experiencia clínica avala su utilidad[181, 182], siempre teniendo en cuenta los potenciales eventos adversos, como las roturas tendinosas. Por otro lado, además, las infiltraciones locales con GC en la bursitis retrocalcánea (que aparece en la mayoría de los casos de entesitis Aquilea), también mejoran la entesitis Aquilea[92, 183].

La administración parenteral de los GC, sobre todo en forma de pulsos de metilprednisolona, puede ser útil en fases agudas de las EsA[184-188], aunque se observan frecuentes recaídas tras la suspensión de los mismos, lo que obliga a usar otras opciones terapéuticas de manera concomitante.

En cuanto a la seguridad de estos fármacos, recordar que muchos de los efectos secundarios de los GC sistémicos son dosis y tiempo dependientes. En la **tabla 38** mostramos los eventos adversos de los GC descritos en pacientes con enfermedades reumáticas que recoge el documento consenso de EULAR sobre el uso de GC sistémicos[189].

Tabla 38. Tipos y frecuencia de eventos adversos de los glucocorticoides sistémicos en pacientes con enfermedades reumáticas.

Tipo de evento adverso	Mediana por 100 pacientes/año
Cardiovascular (dislipemia, trastornos hídricos y de electrolitos, edema, disfunción cardiaca o renal, hipertensión arterial)	15 (3-28)
Infección (viral, bacteriana, infección de piel)	15 (3-15)
Gastrointestinal (enfermedad péptica, pancreatitis)	10 (4-20)
Psicológico (cambios de humor, psicosis esteroidea)	9 (2-236)
Endocrinológico y del metabolismo (intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus, redistribución grasa, interferencias con la secreción hormonal)	7 (3-34)
Dermatológico (atrofia cutánea, acné, hirsutismo, alopecia)	5 (2-80)
Musculoesquelético (osteoporosis, osteonecrosis, miopatía)	4 (3-9)
Oftalmológico (glaucoma, catarata)	4 (0-5)

Y las recomendaciones propuestas en este documento en cuanto al uso y monitorización de los GC sistémicos son las siguientes ([tabla 39](#)).

Tabla 39. Recomendaciones sobre el uso de glucocorticoides (GC) sistémicos.

Recomendaciones
Los eventos adversos de los GC se deben ser considerados y discutidos con el paciente previo al inicio de los mismos
Se debe dar información sobre el manejo de los GC
Si los GC se van a utilizar durante largos periodos se puede generar una “tarjeta de GC” en la que conste fecha y dosis de inicio, disminución de dosis y regímenes de mantenimiento
La dosis inicial, de bajada, y las dosis a largo plazo dependen de la enfermedad reumática subyacente, la actividad de la enfermedad, factores de riesgo y de la respuesta individual
El momento de administración puede ser importante en relación tanto con los ritmos circadianos de la enfermedad como los de la secreción endógena de GC
Si se decide iniciar tratamiento con GC, las comorbilidades y factores de riesgo para el desarrollo de eventos adversos deben ser evaluados y tratados si procede, incluyendo la HTA, DM, úlcus péptico, fractura reciente, cataratas, glaucoma, infecciones crónicas, dislipemia y medicaciones concomitantes tipo AINE
Para tratamientos prolongados se debe mantener la mínima dosis eficaz, y la reducción de dosis se debe intentar si remisión o bajo grado de actividad. Se debe reevaluar la indicación de GC de forma regular
Durante el tratamiento los pacientes se debe monitorizar: IMC, TA, edema periférico, IC, perfil lipídico, glucemia y/o glucosuria, presión ocular dependiendo del riesgo individual, dosis y duración del GC
Si se inicia prednisona a dosis $\geq 7,5$ mg diarios durante más de 3 meses, se deben prescribir suplementos de calcio y vitamina D
Los bifosfonados para reducir el riesgo de osteoporosis inducida por GC se deben pautar en función del riesgo incluyendo la densidad mineral ósea
Los pacientes en tratamiento concomitante con AINE deben tener pautada protección gástrica (IBP o misoprostol), o alternativamente se puede cambiar a un inhibidor de la COX-2
Los pacientes en tratamiento con GC durante más de un mes que vayan a ser sometidos a una cirugía necesitan un tratamiento esteroideo sustitutivo adecuado en el periodo perioperativo
Los GC en el embarazo no tienen un riesgo adicional para la madre y feto
El crecimiento en los niños en tratamiento con GC debe ser evaluado regularmente, y se debe valorar el uso de hormona de crecimiento en caso de deficiencias en el mismo

Abreviaturas: HTA=hipertensión arterial; DM=diabetes mellitus; AINE=antiinflamatorio no esteroideo; IMC=índice de masa corporal; IC=insuficiencia cardíaca; mg=miligramo; IBP=inhibidores de la bomba de protones, COX-2=ciclooxigenasa 2.

Para más información consultar [capítulo “Otros tratamientos”](#).

Fármacos modificadores de la enfermedad

Recomendación 52. Se recomienda valorar el uso de los FAME en pacientes con EsA refractarios a AINE [1a, A, 84,3%].

Muchos pacientes con EsA presentan una enfermedad leve y responden adecuadamente a los AINE. Sin embargo, otros pacientes presentan signos de mal pronóstico o refractariedad a los AINE. En este grupo, puede ser preciso instaurar tratamiento con FAME.

Las dosis utilizadas, contraindicaciones, principales eventos adversos en las EsA y los nombres comerciales de estos fármacos se muestran en la [tabla 40](#). La monitorización de los mismos se muestra en la [tabla 41](#).

Sulfasalazina

Recomendación 53. No se recomienda el uso rutinario de la SSZ en las EsA para el tratamiento de los síntomas axiales [1a, A, 85,7%], pero sí en casos de afectación periférica [1a, A, 85,7%] y otras manifestaciones extraarticulares como la uveítis [2c, B, 85,7%] y la EII [1a, A, 85,7%].

La sulfasalazina (SSZ) es uno de los FAME que más se ha estudiado en las EsA[182, 190-199]. En general, la SSZ (a dosis de 2-3 gr/día) produce una mejoría en parámetros clínicos, de laboratorio y de capacidad funcional, sobre todo en pacientes con artritis periférica y menor duración de la enfermedad, sin que exista evidencia clara en los síntomas axiales.

Tradicionalmente la SZZ se ha estudiado en el contexto de la **EA**. Un reciente meta-análisis [191] ha puesto de manifiesto que la eficacia de la SSZ (a dosis de 2-3 gr/día) en la EA no es superior al placebo en el control de los síntomas axiales, función y entesitis. Pero este meta-análisis también sugiere (tras el análisis de subgrupos), la posibilidad de beneficio en formas precoces y en aquellos con afectación periférica concomitante.

Señalar que además existen más datos que ponen de manifiesto que en los pacientes con EA, la SSZ a dosis estándar resulta más eficaz que el placebo en el tratamiento de la artritis periférica pero no en la afectación axial de los mismos[192], ni entesitis[191].

Y en relación con las formas precoces, se ha publicado un gran ensayo clínico multicéntrico placebo-control[190], en pacientes enfermedad de corta evolución (**ESI** y EA precoz), en el que se observa que aunque en un primer análisis, no se encontraron diferencias significativas entre grupos a los 6 meses, cuando se analizaron subgrupos en función de la presencia o ausencia de artritis periférica al inicio del estudio, los pacientes con lumbalgia inflamatoria sin artritis periférica tratados con SSZ, en comparación con el placebo habían mejorado significativamente más el BASDAI. Estos estudios vuelven a aportar evidencia sobre el posible beneficio de la SZZ en las formas axiales precoces de las EsA.

Por otro lado, en otras formas de EsA como la **Aps**, la SSZ se ha mostrado eficaz tanto clínica como analíticamente en pacientes con artritis periférica y dactilitis, aunque la magnitud del efecto en estos estudios es modesta[77, 120, 195, 200-203]. Sin embargo, no se ha visto efecto beneficioso en las formas axiales[192], ni en la entesitis[77, 181, 204]. Tampoco está del todo claro su papel en la progresión radiológica de la Aps[120].

Y en formas crónicas y/o refractarias de **Are**, también se ha mostrado como un fármaco que puede ser eficaz en el tratamiento de las mismas (en formas periféricas)[192, 195, 205-210].

14) La SSZ también puede ser beneficioso en las **manifestaciones extraarticulares** de las EsA como en las uveítis anteriores agudas[211-213], y en la EII[214, 215].

En cuanto a la seguridad y monitorización de la SSZ, (**tablas 40 y 41**), señalar que la SSZ es un fármaco seguro en general. La mayoría de los eventos adversos se presentan en los primeros meses de tratamiento y su incidencia desciende con la utilización continuada, revirtiendo tras su suspensión. Los más frecuentes (cefalea, vértigo y trastornos gastrointestinales) generalmente son leves y no requieren suspensión del fármaco[216-219]. Se han notificado casos muy aislados de trastornos graves como el Síndrome de DRESS[220-227].

Finalmente reseñar que no hay evidencia que sostenga que la población española sea más susceptible a desarrollar eventos adversos a la SSZ[228].

Metotrexato

Recomendación 54. Se recomienda valorar individualmente el uso de la MTX en aquellos pacientes con EA, ESI y Are refractarios (sobretudo en las formas periféricas y entesitis) a todas las terapias de eficacia demostrada disponibles [5, D, 78,6%], y valorar como uso rutinario en la Aps [2a, B, 78,6%] y en las manifestaciones extraarticulares como la uveítis [2c, B, 78,6%] y EII [1a, A, 78,6%].

El Metotrexate (MTX) es un FAME muy usado y eficaz en la AR. Dentro de las EsA, es muy utilizado en el tratamiento de la Aps, pero menos en la EA y otras EsA. Hasta la fecha no existe evidencia suficiente para demostrar la eficacia del MTX en la EA, ESI y Are, y aunque la evidencia publicada no es muy extensa, el MTX si que se ha mostrado eficaz en la Aps.

En la **EA**, existe una revisión sistemática[229] (que incluye 3 ensayos clínicos randomizados[230-232]), en la que en 116 pacientes no se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor del MTX (7,5-10 mg/semana) en: la función física, dolor, movilidad espinal, dolor e inflamación articular, entesitis, progresión radiológica, VGP, y VGM y al compararlo con el placebo o el naproxeno. Sólo un estudio[232] mostró eficacia (RR 3,18, IC 95% 1,03-9,79) en un índice compuesto de mejoría en al menos 5 de las áreas siguientes (gravedad de la rigidez matutina, estado general, BASDAI, BASFI, HAQ-S, VGP y VGM). En pequeños estudios no controlados se objetivó la eficacia del MTX sobre la actividad de la enfermedad a dosis de 7,5 mg/semana[233], mejoría de la VSG y artritis periférica a dosis de MTX de 12,5 mg/semana[234], calidad de vida, función física y parámetros analíticos (MTX a dosis de 7,5-10 mg/semana)[235]. Dos pequeños estudios abiertos también han demostrado beneficios con dosis de MTX entre 7,5 y 15 mg/semana[236, 237].

En la actualidad no existen ensayos clínicos randomizados que evalúen la eficacia del MTX en las **ESI** o EA de inicio reciente. Existe un caso publicado con respuesta aceptable al MTX (10 mg/semana) en una paciente con monoartritis de rodilla, tendinitis aquilea, fascitis plantar y sacroileitis unilateral con una panartritis nodosa asociada[238].

En la **Aps** el MTX es un FAME muy utilizado[239]. Su eficacia (a dosis entre 7,5-15 mg/semana) para el control de la artritis y parámetros de laboratorio se ha visto demostrada en distintos artículos[119, 240-242]. Sin embargo, aunque no parecía muy claro su efecto en la progresión radiológica de la enfermedad[119], un estudio reciente sugiere que en pacientes con Aps actualmente utilizamos más dosis de MTX, en pacientes con menor evolución y daño radiológico, con lo que parece que la magnitud del efecto es mayor (en comparación con décadas anteriores) y que sí parece haber menor progresión radiológica[243]. No disponemos de evidencia clara sobre su uso en la afectación axial. Tampoco en relación con la dactilitis y entesitis pero la experiencia médica avala su valoración para el tratamiento de las mismas.

En la **Are** existen series de casos aislados publicados que muestran su eficacia en estos pacientes[244, 245].

En relación con las **manifestaciones extrarticulares** en las uveítis anteriores agudas, se ha observado un descenso significativo del número de brotes de tras un año de tratamiento con MTX[246]. Además, el MTX puede ser eficaz en el tratamiento de la uveítis crónica asociada a la EsA[247, 248]. De la misma manera, el MTX también es efectivo en la EII[249, 250].

Siguiendo con la seguridad y monitorización del MTX (**tablas 40 y 41**), señalar que este es un FAME muy conocido en el ámbito de la reumatología. La mayoría de los eventos adversos del MTX, a las dosis comúnmente utilizadas como los trastornos gastrointestinales, mucocutáneos ó neurológicos, no son graves, al igual que las infecciones asociadas al MTX[251-254]. Los más relevantes son la toxicidad pulmonar, hepática y hematológica[255-258]. Algunos de estos efectos (estomatitis, náuseas, mielosupresión) son dosis-dependientes y pueden prevenirse mediante tratamiento con folatos[259]. Sin embargo, los folatos no previenen la toxicidad pulmonar ni hepática[260]. Por otro lado no se ha demostrado que el MTX sea más tóxico en pacientes con Aps que en pacientes con AR[261].

Leflunomida

Recomendación 55. Se recomienda valorar individualmente el uso de la LEF en pacientes con EA, ESI y Are (sobretudo en las formas periféricas y entesitis), y manifestaciones extrarticulares refractarios a todas las terapias de eficacia demostrada disponibles [5, D, 77,1%], y valorar como uso rutinario en la Aps para la artritis periférica y dactilitis [1b, A, 77,1%], y entesitis [5, D, 77,1%].

La Leflunomida (LEF) es otro FAME de reconocida eficacia y extenso uso en la AR. Sin embargo, son escasos los ensayos clínicos realizados en las EsA. En general, no está claro su posible papel en la EA, no disponemos de evidencia en las ESI ni Are, pero sí se ha mostrado eficaz en la Aps.

En la **EA** sólo hay publicado un ensayo clínico randomizado placebo-control[262], en el que la LEF a dosis de 20 mg/día no mostró diferencias estadísticamente significativas en el ASAS20, dolor, BASG, BASDAI, BASFI, BASMI, o PCR, sí en la VSG. En otro estudio abierto[263], la LEF (20 mg/día) se mostró eficaz para la artritis periférica, pero no para controlar los síntomas axiales.

Actualmente no existen estudios con este fármaco en las **ESI**[264].

En la **Aps**, en un ensayo clínico randomizado placebo-control[265], la LEF a dosis de 20 mg/día demostró ser más eficaz en relación al PsACR (y sus componentes de forma individual), la dactilitis[266] y el ASAS20 modificado. Varios estudios de cohortes y series de casos han observado que la LEF (a dosis de 10-30 mg/día) es eficaz en la afectación periférica (NAD, NAT, dolor) [267-269]. Sin embargo, actualmente no hay datos que indiquen beneficio en la enfermedad axial en estos pacientes[270]. No disponemos de evidencia clara sobre su uso en las entesitis.

Al igual que en las ESI no disponemos de datos suficientes referentes a la eficacia de la LEF en las **Are** ni en algunas **manifestaciones extraarticulares** como las las uveítis. Por otro lado, datos preliminares apuntan a que este fármaco como inmunosupresor de segunda línea puede ser eficaz en la enfermedad de Crohn[271], pero no hay evidencia suficiente en el caso de la colitis ulcerosa.

Finalmente, en cuanto a la seguridad y monitorización de la LEF (**tablas 40 y 41**), los eventos adversos más frecuentes de la LEF son los gastrointestinales (diarrea, náuseas y dolor abdominal) y los del aparato respiratorio (infección de vías aéreas superiores y bronquitis)[272-275]. Sin embargo, en general estos son leves, no son dosis dependientes, y no obligan a la suspensión del tratamiento. Se han descrito elevaciones transitorias de transaminasas en el pequeños porcentajes de pacientes tratados con LEF[276], que en su mayoría son elevaciones que no superan en dos veces el valor máximo normal y que tienden a

remitir con el tratamiento prolongado. No son frecuentes los casos de eventos adversos graves.

Ciclosporina A

Recomendación 56. Se recomienda valorar individualmente el uso de la CsA en pacientes con EA, ESI y Are (sobretudo en las formas periféricas y entesitis), refractarios a todas las terapias de eficacia demostrada disponibles [5, D, 55,7%], y valorar su uso en las manifestaciones extrarticulares [2b, B] y en la Aps para la artritis periférica y dactilitis [2b, B, 55,7%], y entesitis [5, D, 55,7%].

La Ciclosporina A (CsA) en el ámbito de las EsA no es uno de los fármacos más utilizados, y del que se dispone actualmente escasa evidencia sobretudo en algunas enfermedades.

En la **EA** sólo existe un caso publicado[277] en el que un paciente fue tratado para su poliartritis con terapia combinada, CsA y AZA con éxito.

Tampoco existe evidencia relacionada con pacientes con **ESI**.

Por otro lado, en la **Aps**, aunque no hay ensayos clínicos placebo-control con la CsA, existen publicados varios estudios comparativos con otros FAME. Al margen de uno con graves problemas metodológicos[278], en uno de estos estudios se objetivó que la CsA (3-5 mg/kg/día) se mostró igual de eficaz que el MTX (7,5-15 mg/sem) en el control de la artritis y psoriasis a los 6 y 12 meses[279]. En otro estudio[280], la CsA (3 mg/kg/día) fue superior a la SSZ y terapia sintomática (AINE, GC, analgésicos) para la artritis y dactilitis, pero tanto la CsA como SSZ no fueron superiores a la terapia sintomática en la clínica axial. Destacamos un ensayo clínico en el que se ha visto que la combinación de CsA y MTX durante 1 año, en comparación con el MTX sólo produjo mayor mejoría en los parámetros inflamatorios (NAT, PCR, PASI y sinovitis objetivada por ECO)[281]. Importante señalar que un estudio puso de manifiesto que la CsA puede controlar la progresión radiológica en el 60% de los pacientes. En un pequeño estudio abierto, la CsA (dosis 3,5-5 mg/kg/día) se mostró eficaz tanto a nivel cutáneo como articular, aunque no estuvo exento de los eventos adversos propios de este fármaco[282]. Recientemente, en un estudio la combinación de etanercept con CsA se obtuvo una buena respuesta en relación a la clínica articular pero no en la piel[283]. No disponemos de evidencia clara sobre su uso en las entesitis de los pacientes con Aps.

En las **Are** existen casos aislados de pacientes que se beneficiaron del uso de CsA[284, 285]. En relación con las **manifestaciones extraarticulares**, existe evidencia de eficacia en las uveítis[286], y en la EII, hay buenos resultados para inducir la remisión en casos graves, pero no está muy clara la eficacia del fármaco en mantenimiento de la misma[287-289].

Por otro lado, en relación a su seguridad y monitorización (**tablas 40 y 41**). Los eventos adversos más frecuentes (junto con la HTA y la nefrotoxicidad), son los gastrointestinales, hipertricosis, hipertrofia gingival, parestesias y temblor. Suelen ser dosis-dependientes y reversibles al disminuir la dosis del fármaco[290, 291]. Los más relevantes, graves y que suelen limitar su uso (además de ser frecuentes) son la HTA y la toxicidad renal (insuficiencia renal aguda, crónica disfunción tubular[292-295]). Ambas suelen ser reversibles con la disminución de la dosis o interrupción del tratamiento[296]. La enfermedad renal crónica con cambios

estructurales irreversibles es rara, y se suele presentar con niveles séricos de CsA elevados y factores de riesgo asociados: uso concomitante de fármacos nefrotóxicos, nefropatía previa, edad avanzada, DM e HTA[297, 298].

Otros FAME

Recomendación 57. Se recomienda valorar individualmente el uso de la AZA, sales de oro, ciclofosmadida y D-penicilamida siempre que no exista posibilidad de otros tratamientos o exista fracaso al resto de terapias disponibles y el paciente con EsA esté clínicamente activo y se considere que el potencial beneficio puede superar a los posibles eventos adversos [5, D, 48,5%].

La **AZA** se ha descrito en dos estudios en la EA. En un estudio randomizado de baja calidad, se comparó la AZA (dosis de 100-150 mg/día) con la SSZ (2-3 gr/día). Muchos de los pacientes con AZA no la toleraron, de los que sí, el 67% alcanzaron una respuesta del 25% en el BASDAI[299]. Existe un caso publicado de respuesta a la AZA intravenosa[300]. No hay evidencia en ESI, y es muy escasa en la Aps y Are[301, 302]. No existe evidencia suficiente sobre su uso en las uveítis de pacientes con EsA, y su eficacia ha sido demostrada en la EII[303].

Siguiendo con las **sales de oro**, en la EA existe una serie de casos con sales de oro orales en los que no se vio eficacia[304], y en la Aps se han publicado tanto ensayos clínicos[305, 306] como otro tipo de estudios [118, 307-310] que han puesto de manifiesto que las sales de oro tanto orales como parenterales pueden tener un efecto beneficioso, aunque parece menor que el MTX[311]. Sin embargo, en dos meta-análisis[312, 313] recientes encuentran resultados opuestos en relación a su efectividad. Esto es debido a diferencias metodológicas. Por otro lado, hasta la fecha no se ha demostrado que las sales de oro empeoren las lesiones psoriásicas más que otros fármacos.

No se dispone de información suficiente en las otras EsA, ni en las manifestaciones extraarticulares.

La **D-penicilamida** se ha utilizado en la EA con resultados dispares. Un ensayo clínico randomizado[314], y en varias series de casos[315, 316] no encontraron beneficio mientras que en un estudio abierto se objetivaron mejorías tanto en la afectación periférica como axial[317]. En la Aps, se dispone de pocos datos, sólo una serie de casos donde la mejoría alcanzada no fue estadísticamente significativa[318]. No se dispone de información suficiente en las otras entidades.

En relación con la **ciclofosfamida**, se ha visto en un estudio abierto en la EA que a dosis de 200 mg/2 días intravenosa durante 3 meses y posteriormente a dosis de 100 mg/día vía oral produce una mejoría en la artritis periférica y VSG[319]. Resultados similares se han publicado en otros estudios[320, 321]. Además puede ser eficaz en pacientes con enfermedad de Crohn[322, 323]. Finalmente, hasta el momento no se dispone de información suficiente en otras EsA.

Por último, señalar que los de los fármacos **antipalúdicos** casi no se dispone información en la EA[324], ESI y Are. En la Aps señalar que un estudio prospectivo en el que se comparó la cloroquina con otros FAME en pacientes con Aps y psoriasis cutánea, se observó una mejoría

similar en los distintos grupos de fármacos en cuanto a la afectación articular, con pocos casos en general leves de exacerbación de la psoriasis cutánea, sugiriendo que este tipo de toxicidad es menor que lo previamente supuesto[325]. En la uveítis hay casos aislados que han mostrado su eficacia[326], sin que exista información suficiente para el tratamiento de la EII.

En cuanto a la seguridad y monitorización de estos fármacos consultar [tablas 40 y 41](#).

Tabla 40. Principales fármacos modificadores de la enfermedad (FAME), según ficha técnica salvo que se indique otra fuente.

PRINCIPIO ACTIVO	POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN	INDICACIONES	CONTRAINDICACIONES	EVENTOS ADVERSOS [†]	NOMBRE COMERCIAL	
AZARIOPRINA	- Dosis: 1,5-2,5 mg/kg Ajustar dosis: insuficiencia renal, hepática y ancianos - Vía: oral - Frecuencia: diaria. Iniciar 0,5-1 mg/kg/día y ↑ cada 4-6 semanas	- Dosis: 1,5-2,5 mg/kg Ajustar dosis si insuficiencia renal, hepática y ancianos - Vía: iv - Frecuencia: diaria. Iniciar 0,5-1 mg/kg/día y ↑ cada 4-6 semanas	- Enfermedad inmunitaria grave que no responde a esteroides o estos están contraindicados o dosis necesaria provoca efectos adversos graves	- Alergia al principio activo, excipientes, 6- mercaptopurina - Lactancia materna	- Muy frecuentes: infecciones, leucopenia - Frecuentes: trombopenia, náusea (vía oral) - Poco frecuentes: anemia, pancreatitis, función hepática alterada - Raros: neoplasias, incluyendo linfomas exceptuando el de Hodgkin, pancitopenia - Su administración conjunta con alopurinol aumenta la frecuencia de eventos adversos	IMUREL®, comp 50 mg y vial 50 mg
CICLOFOSFAMIDA[‡]	- Dosis: 50-200 mg. Ajustar dosis según recuento leucocitario - Vía: oral - Frecuencia: diaria	- Dosis: 1,2 mg/m ² . Ajustar dosis según recuento leucocitario - Vía: iv - Frecuencia: mensual. Iniciar con bolo 500-700 mg e ir ↑.	- Enfermedades autoinmunes	- Alergia al principio activo o excipientes - Tres primeros meses del embarazo - Depresión de médula ósea	- Náuseas, vómitos, disuria, cistitis hemorrágica, alopecia, cáncer, oligo y amenorrea, oligozoospermia, pancitopenia, infecciones	GENOXAL®, comp 50 mg,
CLOROQUINA	- Dosis: 250 mg - Vía: oral - Frecuencia: diaria	- Espondiloartritis	- Alergia al principio activo, excipientes, 4- aminoquinoleínas - Retinopatía/deterioro del campo visual, trastorno hematológico, déficit glucosa-6- fosfato-DH, miastenia gravis. - Embarazo y lactancia	- Muy frecuentes: no constan en ficha técnica - Frecuentes: náusea, deterioro percepción de los colores (reversible), opacificación de cornea - Poco frecuentes: cefalea, depresión de la onda T (ECG), trastornos en la acomodación visual - Raros: retinopatía, miopatía, déficit auditivo	RESOCHIN®, comp 250 mg	
CICLOSPORINA A	- Dosis (según peso corporal): 2,5-5 mg/kg - Vía: oral - Frecuencia: diaria. Iniciar con 2,5 mg/kg, si se precisa ↑ 0,5 mg/kg cada 2 semanas	- No consta en ficha técnica su indicación en las EspA	- Alergia al principio activo o excipientes - Alteración de la función renal (excepto proteinuria en el síndrome nefrótico) - HTA no controlada. - Pacientes con psoriasis y otros inmunosupresores, PUVA, UVB, coal tar y radioterapia	- Muy frecuentes: trastorno renal/urinario, HTA, hiperlipidemia, temblor, cefalea - Frecuentes: parestesia, náusea, hipercaliemia, hipertricosis, mialgia - Poco frecuentes: encefalopatía, disfunción hepática, anemia, trombopenia, - Raros: pancreatitis, alteración menstrual	SANDIMUN NEORAL®, comp 25 mg, 50 mg, 100 mg, solución frasco 50 ml Sin indicación para AR: ampollas para perfusión 50 mg/ml, 250 mg/ 5 ml	
D-PENICILAMINA[‡]	- Dosis: 125-500 mg - Vía: oral - Frecuencia: diaria. Inicia con 125-250 mg/día. Se puede ↑ dosis a las 8 semanas a razón de 125 mg/día. Seguir ↑ la dosis cada 8 semanas, pudiendo llegar hasta 500-750 mg/día. Administrarlo 2 horas antes de la comida principal	- No consta en ficha técnica su indicación en las EspA	- Alergia al principio activo, excipientes - Alteraciones graves del sistema hematopoyético o función renal	- Lesiones cutáneas, proteinuria, síndrome nefrótico y glomerulonefritis membranosa náuseas, diarrea, agranulocitosis, trombocitopenia, anemia hemolítica, púrpura, leucopenia, bronquiolitis obliterante, hiperplasia mamaria	CUPRIPEN®, comp 50 mg, 250 mg	
HIDROXICLOROQUINA	- Dosis: 400-600 mg - Vía: oral - Frecuencia: diaria	- No consta en ficha técnica su indicación en las EspA	- Alergia al principio activo, excipientes, derivados de la cloroquina - Retinopatía	Los mismos que para la cloroquina pero no se especifican sus frecuencias	DOLQUINE®, comp 200 mg	

LEFLUNOMIDA	<ul style="list-style-type: none"> - Dosis: 10-20 mg - Vía: oral - Frecuencia: diaria. Iniciar con 100 mg/día durante 3 días, pero se puede iniciar directamente sin dosis de carga 	- Artritis psoriásica activa	<ul style="list-style-type: none"> - Alergia al principio activo o excipientes - Insuficiencia hepática, infección grave, inmunodeficiencia severa, citopenia importante, insuficiencia renal moderada/grave, hipoproteinemia grave - Embarazo y lactancia 	<ul style="list-style-type: none"> - Muy frecuentes: no constan en ficha técnica - Frecuentes: leucopenia, náusea, diarrea, aftas, tenosinovitis, ↑ transaminasas, ↑ CPK, cefalea - Poco frecuentes: urticaria, ansiedad, anemia - Raros: pancitopenia, enfermedad pulmonar intersticial, hepatitis, HTA grave, pancreatitis 	ARAVA®, comp 10 mg, 20 mg, 100 mg	
METOTREXATE	<ul style="list-style-type: none"> - Dosis: 7,5-25 mg - Vía: oral - Frecuencia: semanal. Iniciar 7,5-10 mg/sem durante 4 sem y ↑2,5-5 mg cada 2-6 sem - Administrar ácido fólico 5-10 mg/sem - Ajustar dosis si insuficiencia renal - Si ineficacia vía oral, se puede considerar la misma dosis por vía parenteral 	<ul style="list-style-type: none"> - Dosis: 7,5-25 mg - Vía: sc, im, iv, intratecal - Frecuencia: semanal. Iniciar 7,5-10 mg/sem cada 4-8 sem - Administrar ácido fólico 5-10 mg/sem - Ajustar dosis si insuficiencia renal 	<ul style="list-style-type: none"> - Artritis psoriásica cuando la gravedad lo requiera y hayan fracasado otros tratamientos. - Síndrome de Reiter en las formas crónicas activas graves que no responden al tratamiento convencional con esteroides y/o AINE 	<ul style="list-style-type: none"> - Alergia al principio activo o excipientes - Hepatopatía crónica, alcoholismo, insuficiencia hepática, insuficiencia renal grave, discrasia sanguínea, inmunodeficiencia - Embarazo y lactancia 	<ul style="list-style-type: none"> - Muy frecuentes: estomatitis, náuseas, ↑ transaminasas, - Frecuentes: úlceras orales, cefalea, anemia, leucopenia, trombopenia, neumonitis - Poco frecuentes: linfoma, ↑ nódulos reumáticos, cirrosis, fibrosis hepática - Raros: sepsis, neoplasias, insuficiencia renal, fibrosis pulmonar 	METOTREXATO WYETH®, comp 2,5 mg METOTREXATO WYETH®, vial solución inyect. 500 mg/20 ml, 1000 mg/40 ml, 5000 mg / 200 ml METOTREXATO MERCK®, vial solución inyect. 50 mg/ 2ml, 500 mg/20 ml, 1000 mg/40 ml, 5000 mg/ 200 ml METOTREXATO PFIZER®, vial solución inyect. 50 mg/20 ml, 500 mg/20 ml METOJECT jeringa 7,5 mg/0,75 ml, 10 mg/1 ml, 15 mg/1,5 ml, 20 mg/2 ml, 25 mg/2,5 ml
SALES DE ORO	<ul style="list-style-type: none"> - Dosis: 25-50 mg - Vía: intramuscular - Frecuencia: semanal. Iniciar con 10 mg la 1ª sem, ↑25 mg la 2ª y 25-50 mg la 3ª y sucesivas 	<ul style="list-style-type: none"> - Dosis: 6 mg - Vía: oral - Frecuencia: diaria 	- No consta en ficha técnica su indicación en las EsA	<ul style="list-style-type: none"> - Alergia al aurotiomato sódico, sales de oro u otros metales pesados - Trastorno renal, hematológico, hepático grave - Síndrome de Sjögren, LES, enterocolitis necrotizante, fibrosis pulmonar 	<ul style="list-style-type: none"> - Muy frecuentes: reacción alérgica, reacción hepatobiliar y genitourinaria - Frecuentes: náusea, diarrea - Poco frecuentes: neumonitis, anemia, leucopenia, trombopenia - Raros: enterocolitis ulcerativa, Guillain-Barré 	MIOCRIN®, amp 10 mg RIDAURA®‡, comp 3 mg
SULFASALAZINA†	<ul style="list-style-type: none"> - Dosis: 2-3 gr - Vía: oral - Frecuencia: diaria 	- No constan las EspA como indicación en su ficha técnica, pero el MSC español sí tiene esta indicación aprobada	<ul style="list-style-type: none"> - Alergia al principio activo o excipientes - Porfiria aguda intermitente - Obstrucción intestinal o urinaria 	<ul style="list-style-type: none"> - Náuseas, pérdida de apetito, alteraciones gástricas, dolor abdominal, alteración del gusto, fiebre, mareo, cefalea, tinnitus, tos, prurito, artralgia, proteinuria, leucopenia. 	SALAZOPIRINA®, comp 500 mg	

Abreviaturas: EsA=espondiloartritis; comp=comprimidos; amp=ampolla; ECG=electrocardiograma; mg=miligramo; ml=mililitro; kg=kilogramo; HTA=hipertensión arterial; iv=intravenoso; sc=subcutáneo; im=intramuscular; msc=Ministerio de Sanidad y Consumo; AINE=antiinflamatorio no esteroideo.

†**Eventos adversos:** Muy frecuentes (al menos 1 de cada 10 pacientes); frecuentes (al menos 1 de cada 100 pacientes); poco frecuentes (al menos 1 de cada 1.000 y menos de 1 de cada 100); raros (al menos 1 de cada 10.000 y menos de 1 de cada 1.000 pacientes).

‡Datos obtenidos a partir del Vademecum, GUIPCAR, EMEA, MSC y la Biblioteca Cochrane.

Tabla 41. Actuaciones y monitorización de los fármacos modificadores de la enfermedad en pacientes con espondiloartritis (EsA).

PRINCIPIO ACTIVO	PRE-TRATAMIENTO	DURANTE EL TRATAMIENTO	SUSPENSIÓN DEL TRATAMIENTO
AZATIOPRINA	<p>a) Aspectos clínicos</p> <ul style="list-style-type: none"> - Descartar: infección activa , cáncer, citopenia, comorbilidad relevante - Desaconsejar embarazo <p>b) Pruebas complementarias:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hemograma y bioquímica <p>c) Otras actuaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - En función de las características del paciente 	<p>a) Aspectos clínicos</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aparición de Infecciones, citopenia grave <p>b) Pruebas complementarias:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hemograma y bioquímica general <ul style="list-style-type: none"> • Durante escalada cada 2-3 sem, luego cada 2-4 meses <p>c) Otras actuaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - En función de la evolución del paciente 	<ul style="list-style-type: none"> - Alergia u otros eventos graves relacionados con el fármaco - Valorar suspensión temporal si infección o cirugía mayor electiva en periodo perioperatorio, durante el embarazo o lactancia
CICLOFOSFAMIDA[‡]	<p>a) Aspectos clínicos</p> <ul style="list-style-type: none"> - Descartar: infección activa , cáncer, citopenia, comorbilidad relevante - Desaconsejar embarazo <p>b) Pruebas complementarias:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hemograma y bioquímica - Orina elemental con sedimento <p>c) Otras actuaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - En función de las características del paciente 	<p>a) Aspectos clínicos</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aparición de Infecciones, citopenia, cistitis hemorrágica, cáncer (vejiga, cutáneo, linfoma) <p>b) Pruebas complementarias:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hemograma, bioquímica orina elemental con sedimento <ul style="list-style-type: none"> • cada 1-2 sem durante los 2-3 primeros meses, posteriormente cada 1-4 meses <p>c) Otras actuaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - En función de la evolución del paciente (cistoscopias, citología urinaria) 	<ul style="list-style-type: none"> - Alergia u otros eventos graves relacionados con el fármaco - Valorar suspensión temporal si infección o cirugía mayor electiva en periodo perioperatorio, durante el embarazo y la lactancia
CLOROQUINA	<p>a) Aspectos clínicos</p> <ul style="list-style-type: none"> - Descartar: citopenia, comorbilidad oftalmológica relevante - Desaconsejar embarazo <p>b) Pruebas complementarias:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hemograma y bioquímica - Examen oftalmológico incluyendo campimetría y fondo de ojo <p>c) Otras actuaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - En función de las características del paciente 	<p>a) Aspectos clínicos</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aparición de Infecciones, citopenia, trastornos visuales <p>b) Pruebas complementarias:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Examen oftalmológico cada 6 meses-4 años en función de las características del paciente <p>c) Otras actuaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - En función de la evolución del paciente 	<ul style="list-style-type: none"> - Alergia u otros eventos graves relacionados con el fármaco
CICLOSPORINA A	<p>a) Aspectos clínicos</p> <ul style="list-style-type: none"> - Descartar: infección activa, cáncer, citopenia, comorbilidad relevante - Desaconsejar embarazo - TA <p>b) Pruebas complementarias:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hemograma y bioquímica - Perfil hepato-renal - Orina elemental con sedimento <p>c) Otras actuaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vacuna de la gripe - En función de las características del paciente 	<p>a) Aspectos clínicos</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aparición de Infecciones, citopenia grave, HTA <p>b) Pruebas complementarias:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hemograma y bioquímica general con perfil hepatorenal, orina y sedimento <ul style="list-style-type: none"> • perfil renal y electrolitos cada 2 semanas durante 3 meses, posteriormente cada 1-3 meses • si cambio de dosis o ↑ creatinina o TA, monitorizar semanalmente hasta estabilización • si ↑ ≥ 30% en creatinina, ↓ dosis un 25-50%. <p>c) Otras actuaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Si HTA tratamiento con calciantagonistas (de elección nifedipino) - Evitar uvas y zumo 1 hora antes y otra después del tratamiento - En función de la evolución del paciente 	<ul style="list-style-type: none"> - Alergia u otros eventos graves relacionados con el fármaco - Suspensión temporal si alteración de la función renal al mes de ↓ dosis CsA, reanudar si la creatinina vuelve a cifras dentro del 10% del valor anterior al tratamiento. Valorar suspensión definitiva si no es así. - Valorar suspensión temporal si infección o cirugía mayor electiva en periodo perioperatorio, durante el embarazo y lactancia
D-PENICILAMINA[‡]	<p>a) Aspectos clínicos</p> <ul style="list-style-type: none"> - Descartar: infección activa , cáncer, citopenia, comorbilidad relevante 	<p>a) Aspectos clínicos</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aparición de Infecciones, citopenia 	<ul style="list-style-type: none"> - Alergia u otros eventos graves relacionados con el fármaco

	<p>- Desaconsejar embarazo</p> <p>b) Pruebas complementarias:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hemograma y bioquímica - Orina elemental con sedimento <p>c) Otras actuaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - En función de las características del paciente 	<p>b) Pruebas complementarias:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hemograma y bioquímica <ul style="list-style-type: none"> • cada 2 semanas durante el ajuste de dosis, posteriormente cada 1-3 meses <p>c) Otras actuaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - En tratamientos prolongados administrar 25 mg/día de piridoxina - En función de la evolución del paciente 	<ul style="list-style-type: none"> - Valorar suspensión temporal si infección o cirugía mayor electiva en periodo perioperatorio, - Suspensión temporal durante el embarazo y lactancia
HIDROXICLOROQUINA	<p>a) Aspectos clínicos</p> <ul style="list-style-type: none"> - Descartar: citopenia, comorbilidad oftalmológica relevante - Desaconsejar embarazo <p>b) Pruebas complementarias:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hemograma y bioquímica - Examen oftalmológico incluyendo campimetría y fondo de ojo <p>c) Otras actuaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - En función de las características del paciente 	<p>a) Aspectos clínicos</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aparición de Infecciones, citopenia, trastornos visuales <p>b) Pruebas complementarias:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Examen oftalmológico cada 6 meses-4 años en función de las características del paciente <p>c) Otras actuaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - En función de la evolución del paciente 	<ul style="list-style-type: none"> - Alergia u otros eventos graves relacionados con el fármaco
LEFLUNOMIDA	<p>a) Aspectos clínicos</p> <ul style="list-style-type: none"> - Descartar: infección activa , cáncer, citopenia, comorbilidad relevante - Desaconsejar embarazo <p>b) Pruebas complementarias:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hemograma y bioquímica <p>c) Otras actuaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - En función de las características del paciente 	<p>a) Aspectos clínicos</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aparición de Infecciones, citopenia, hepatitis <p>b) Pruebas complementarias:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hemograma y bioquímica <ul style="list-style-type: none"> • cada 2-4 semanas los primeros 6 meses, posteriormente cada 1-3 meses • biopsia hepática si aumento de transaminasas (>2 veces el límite superior) persistente no atribuible a otras causas <p>c) Otras actuaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ↓ a 10 mg/día si ↑ de transaminasas (>2 veces el límite superior) - En función de la evolución del paciente 	<ul style="list-style-type: none"> - Alergia u otros eventos graves relacionados con el fármaco - Suspender si tras disminución de dosis en casos de hipertransaminasemia no se consigue una reducción a 1,2 veces el valor máximo, se debe suspender la leflunomida y administrar colesteramina o charcoal - Valorar suspensión temporal si infección o cirugía mayor electiva en periodo perioperatorio, - Suspensión temporal durante el embarazo y lactancia
METROTEXATE	<p>a) Aspectos clínicos</p> <ul style="list-style-type: none"> - Descartar: infección activa , cáncer, citopenia, comorbilidad relevante - Desaconsejar embarazo <p>b) Pruebas complementarias:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hemograma, bioquímica, albúmina sérica y Rx de tórax <p>c) Otras actuaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vacuna antigripal y antineumocócica - En función de las características del paciente 	<p>a) Aspectos clínicos</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aparición de Infecciones, citopenia, hepatitis, neumonitis <p>b) Pruebas complementarias:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hemograma y bioquímica <ul style="list-style-type: none"> • cada 2 semanas durante el ajuste de dosis, posteriormente cada 1-3 meses • biopsia hepática si aumento de transaminasas (>2 veces el límite superior) persistente no atribuible a otras causas <p>c) Otras actuaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - En función de la evolución del paciente 	<ul style="list-style-type: none"> - Alergia u otros eventos graves relacionados con el fármaco - Valorar suspensión definitiva si neumonitis por MTX, ↑ persistente de transaminasas(>2 veces el límite superior) - Suspensión temporal si ↑ de transaminasa leve y transitoria - Valorar suspensión temporal si infección o cirugía mayor electiva en periodo perioperatorio, - Suspensión temporal durante el embarazo y lactancia
SALES DE ORO	<p>a) Aspectos clínicos</p> <ul style="list-style-type: none"> - Descartar: infección activa , cáncer, citopenia, comorbilidad relevante - Desaconsejar embarazo <p>b) Pruebas complementarias:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hemograma y bioquímica - Orina elemental con sedimento <p>c) Otras actuaciones:</p>	<p>a) Aspectos clínicos</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aparición de Infecciones, citopenia <p>b) Pruebas complementarias:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hemograma , bioquímica, orina y sedimento <ul style="list-style-type: none"> • cada 2 semanas durante los 2-3 primeros meses, posteriormente cada 2-4 meses • si proteinuria en el sedimento, solicitarla en orina de 24 horas, 	<ul style="list-style-type: none"> - Alergia u otros eventos graves relacionados con el fármaco - Valorar suspensión definitiva si proteinuria > 1gr/24 horas - Valorar suspensión temporal si infección o cirugía mayor electiva en periodo perioperatorio, durante el embarazo y la lactancia

	- En función de las características del paciente	si >500 mg/24 horas suspender hasta que desaparezca o sea <200 mg/24 horas pudiéndose reiniciar posteriormente	
		c) Otras actuaciones: - En función de la evolución del paciente	
SULFASALAZINA	a) Aspectos clínicos - Descartar: infección activa , cáncer, citopenia, comorbilidad relevante - Desaconsejar embarazo b) Pruebas complementarias: - Hemograma y bioquímica c) Otras actuaciones: - En función de las características del paciente	a) Aspectos clínicos - Aparición de Infecciones, citopenia b) Pruebas complementarias: - Hemograma y bioquímica <ul style="list-style-type: none"> • mensual durante los 3 primeros meses, posteriormente cada 3-4 meses c) Otras actuaciones: - En función de la evolución del paciente	- Alergia u otros eventos graves relacionados con el fármaco - Valorar suspensión temporal si infección o cirugía mayor electiva en periodo perioperatorio, durante el embarazo y la lactancia

Abreviaturas: sem=semana; HTA=hipertensión arterial; TA=tensión arterial; gr=gramo; Rx=radiografía simple; mg=miligramo; MTX=metrotexate; CsA=ciclosporina A.

5.3. Otros tratamientos farmacológicos (eficacia y seguridad)

Bifosfonatos

Recomendación 58. El pamidronato puede ofrecerse en casos seleccionados a pacientes con EsA refractarios a los tratamientos convencionales y en los que existe alguna contraindicación para el inicio de terapia con anti-TNF [5, D, 58,6%].

Los bifosfonatos son fármacos que además de su acción antiosteoclástica poseen un efecto antiinflamatorio (suprimen las citoquinas proinflamatorias, tales como IL-1, IL-6 y TNF) [327]. Este efecto antiinflamatorio se ha objetivado en modelos animales de artritis crónica[328].

El pamidronato, es un bifosfonado de contrastada eficacia en el tratamiento de la osteoporosis y otros desórdenes del metabolismo óseo[329-331]. Pero además, en modelos animales, se ha objetivado que inhibe la inflamación crónica, retrasando el daño estructural, al retardar la aparición de erosiones en el hueso y el cartílago[332].

En la EA y otras EsA, la osteoporosis es una complicación conocida, que puede estar presente desde su inicio[150-152]. Además, existe evidencia de un aumento de la actividad de los osteoclastos en los pacientes con EA en comparación con controles sanos[333, 334]. Estos argumentos han servido para probar la potencial utilidad de los bifosfonatos en la EA. De los diferentes bifosfonatos disponibles, hasta la fecha solo se ha utilizado el pamidronato, porque su forma de administración es intravenosa, lo que permite una concentración más alta en suero en comparación con los bifosfonatos orales[335].

Se han publicado estudios, cuyos resultados principales se muestran en la [tabla 42](#). A excepción de uno[336], el resto son pequeños estudios abiertos[337-342]. Destacar que no existen publicados ensayos controlados con placebo ni existe comparación con otros fármacos por lo que resulta muy complicado establecer objetivamente la eficacia de este fármaco. La mayoría de los pacientes incluidos en los estudios presentaban una EA activa y eran refractarios a AINE, y prácticamente todos recibieron 6 ciclos de pamodronato intravenoso (60 miligramos/mes). De los resultados se puede inferir que el pamidronato puede ser eficaz en algunos pacientes tanto en la forma axial y periférica. Si bien la eficacia sobre la sinovitis activa no ha sido confirmada en todos los estudios, parece que el pamidronato es más efectivo en el tratamiento de la enfermedad axial. La mejoría clínica fue por lo general moderada y lenta, apareciendo tras la tercera infusión. Los mejores resultados se obtuvieron con las dosis más altas de pamidronato o utilizando intervalos más cortos de administración. Después de finalizar el tratamiento, algunos pacientes presentan una rápida reactivación de la enfermedad.

De la misma manera, el pamidronato no suele mejorar los parámetros analíticos de inflamación, aunque si actúa sobre el remodelado óseo, al reducir los marcadores de resorción y formación. Aun está por definir cuáles serían los pacientes con EsA candidatos a tratamiento con pamidronato y si otros bifosfonatos pueden mostrar un perfil superior de eficacia y seguridad[343]. Probablemente este tratamiento pueda estar indicado en pacientes con EA refractarios a las terapias convencionales y que tienen contraindicación para iniciar tratamiento anti-TNF α , y en especial si presentan osteopenia o inflamación activa subcondral en sacroiliacas o entesis evidenciado por RM.

Tabla 42. Principales características de los estudios con pamidronato.

Estudio	Población	Pamidronato	Resultados	Eventos adversos	Calidad
Maksymowych , 2002, estudio aleatorizado doble ciego, seguimiento 6 meses	84 EA (80% varones, edad media 36 a, duración 15 a), activa refractaria a AINE	Grupo A: 60 mg/m x 6 m Grupo B: 10 mg/m x 6 m	En grupo A mayor mejoría BASDAI, BASFI, BASMI, BASGI, sin diferencias en VSG, PCR	Artralgia, mialgia: 68% grupo A, 46% grupo B	Moderada-baja
Maksymowych , 1998, estudio abierto, seguimiento 6 meses	16 EA (88% varones, edad media 41 a, duración 12 a), activa refractaria a AINE	Grupo A: 30 mg/m x 3 mes → 60 mg/m x 3 m Grupo B: 60 mg/m x 3 m	↓BASDAI, BASFI, BASMI, VSG	Reacción postinfusional: 44%	Baja
Haibel , 2003, estudio abierto, seguimiento 6 meses	12 EA (91% varones, edad media 45 a, duración 20 a), activa	60 mg día 1, 2, 14, 28, 56	Mejoría BASDAI, SF-12 (físico) al 3º mes, no al 6º No mejoría del BASFI, BASMI SF-12 (mental), VGP, VGM, VSG, PCR	Mialgia, artralgia: 50%	Baja
Cairns , 2005, estudio abierto, seguimiento 6 meses	15 EA (87% varones, edad media 44 a, duración 14 a) grave	30 mg 1ª infusión → 60 mg/m x 5 m	↓BASDAI, marcadores del remodelado óseos	Cefalea, náusea, dolor lumbar, artralgia, mialgia: 20%	Baja
Grover , 2006, estudio abierto, seguimiento 6 meses	21 EA (91% varones, edad media 31 a, duración 9 a), activa refractaria a AINES	60 mg/m x 6 m	19% respuesta ASAS 20	Reacción postinfusional y mialgia: 57%	Baja
Maksymowych , 2001, estudio abierto, seguimiento 3 meses	9 EsA (5 EA, 3 ESI, 1 Are, 77% varones, edad media 27 a, duración 5 a), activa refractaria a AINE	60 mg día 1, 2, 14, 28, 56	Mejoría en: NAT, BASDAI, BASFI, BASGI, VSG, PCR, RM	Linfopenia, artralgia, mialgia: 77%	Baja
Toussiot , 2006, estudio abierto, seguimiento medio 10 meses	35 EsA (26 EA, 9 ESI, 54% varones, edad media 44 a, duración 14), activa refractaria a AINE	60 mg/m x 6 m	↓BASDAI al 3º mes, no al 6º No mejoría en la artritis periférica, BASFI, ASAS 20, PCR, VSG	Fiebre, artralgia, mialgia, astenia, conjuntivitis: 29%	Baja
García-Poma , 2007, estudio abierto, seguimiento 1 año	9 EA (67% varones, edad media 36 a, duración 19 a), activa refractaria a AINES y SSZ	60 mg/m x 6 m	↓BASDAI, BASFI, BASMI Respuesta a los 6m y al año: ASAS 20: 67%, 78% ASAS 40: 33%, 56% BASDAI 50: 33%, 44% BASDAI 70: 11%, 22%	No eventos adversos relevantes	Baja

Abreviaturas: EA=espondilitis anquilosante; a=año; m= mes; AINE=antiinflamatorio no esteroideo; mg=miligramo; BASDAI=Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI=Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; BASMI=Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index; BASGI= Bath Ankylosing Spondylitis Global Index; SSZ=salazopirina.

En cuanto a la seguridad y monitorización, (**tabla 43**), destacar que la hipocalcemia e hipoposfatemia (a los 7-10 días de la infusión) son muy frecuentes lo que exige que se monitoricen de forma estrecha, aunque la hipocalcemia sintomática (tetania, parestesia) es rara. Las reacciones post-infusión son también frecuentes, generalmente limitados a la primera infusión e independientes de la dosis sin que requieran la suspensión del tratamiento. Por otro lado, se recomienda usar con precaución en pacientes con cirugía previa de tiroides debido al posible hipoparatiroidismo asociado, y en aquellos con enfermedad cardíaca, especialmente en los de edad avanzada, pues una sobrecarga adicional de solución salina puede provocar insuficiencia cardíaca. También señalar que en pacientes con riesgo de déficit de calcio o vitamina D, se les debe administrar suplementos orales para minimizar el riesgo de hipocalcemia[344-348].

Tabla 43. Principales eventos adversos y monitorización del pamidronato.

Contraindicaciones y eventos adversos	Monitorización previa	Monitorización durante el tratamiento	Suspensión
<p>Contraindicaciones: Alergia al pamidronato, bifosfonados o excipientes, lactancia</p> <p>Eventos adversos:</p> <p>Muy frec.: hipocalcemia, fiebre, hipofosfatemia, cuadro pseudogripal</p> <p>Frec.: reacción local en lugar de inyección, dolor óseo, artromialgia, linfopenia</p> <p>Raros: hipocalcemia sintomática, hipomagnesemia, anemia, leucopenia</p> <p>Muy raros: Insuficiencia cardiaca congestiva, trastornos hepáticos</p>	<p>- Hemograma, bioquímica (sodio, potasio, magnesio, calcio, fósforo), perfil renal, parathormona, 25-hidroxi vitamina D</p> <p>- Examen dental</p> <p>- Otros en función del tipo de paciente</p>	<p>- A las 2 semanas, calcio, fósforo, hemograma, creatinina</p> <p>- Otros en función del tipo de paciente</p>	<p>- Valorar suspensión si embarazo, si empeora la función renal, trastornos hidroelectrolíticos graves y cualquier otro evento grave relacionado con el fármaco</p>

Abreviaturas: frec=frecuente.

Talidomida

Recomendación 59. Se recomienda valorar individualmente el uso de la talidomida en aquellos pacientes con EsA y afectación axial especialmente grave y refractaria a todas las terapias de eficacia demostrada disponibles, teniendo muy presente su perfil de toxicidad [5, D, 58,6%].

La talidomida es un derivado sintético del ácido glutámico que se recetó por primera vez en el año 1956 para tratar la ansiedad, el insomnio y en especial para el tratamiento de las náuseas matutinas durante la gestación. A principio de los años 60, tuvo que retirarse del mercado, al advertir que producía importantes eventos adversos, especialmente una polineuropatía en los pacientes tratados de forma crónica y sobre todo graves malformaciones fetales (focomelia).

Posteriormente, su utilización fue muy restrictiva para casos refractarios de varias enfermedades inmunológicas, como el lupus cutáneo crónico, la enfermedad de Behçet o la enfermedad de injerto contra huésped[349-353]. En el año 1998, la FDA aprobó la talidomida para el tratamiento del eritema nodoso de la lepra.

Estudios experimentales posteriores proporcionaron una explicación científica de la utilidad de este fármaco. La talidomida produce una inhibición de la síntesis del TNF[354] y de varias citoquinas proinflamatorias, como la IL-12. Además, posee un efecto inmunomodulador actuando sobre la coestimulación, especialmente sobre los linfocitos T-CD8+[355], tiene propiedades antiangiogénicas[356], y es capaz de producir un bloqueo de la activación de NF-κB[357].

En cuanto a los estudios publicados sobre el uso de la talidomida en las EsA, reseñar que son escasos y de calidad baja. Al igual que sucedía con el pamidronato, no hay estudios randomizados placebo control o comparativos con otras drogas lo que hace que sea muy difícil evaluar su utilidad y eficacia en las EsA. En concreto existen 5 estudios publicados (abiertos[358, 359] y series de casos[360, 361]), que analizan un total de 56 pacientes con

enfermedades activas y graves (casi 100% EA), refractarias a las terapias habituales. Importante señalar la alta frecuencia de eventos adversos aparecidos (muchos dosis dependientes) que provocaron un buen número de abandonos además de dificultades para ajustar las dosis. Al suspender la medicación bastantes pacientes experimentaron un brote de su enfermedad, ver [tabla 44](#).

En cuanto a la eficacia, la talidomida, se ha visto que puede ser útil a la hora de controlar los síntomas axiales y algunos parámetros de laboratorio, pero dada la baja calidad de estos estudios, es precisa más investigación en este terreno para evaluar la eficacia del fármaco en estos pacientes.

Tabla 44. Principales características de los estudios con talidomida.

Estudio	Población	Talidomida	Resultados	Eventos adversos	Calidad
Breban , 1999, Serie de casos, seguimiento hasta 21 meses	2 EA (varones, edad , 25 y 20 a), activa refractaria a AINE y FAME	100-300 mg/día	Mejoría del dolor axial, periférico, dolor, rigidez matutina, VGS, PCR	Paciente 1: Leucopenia severa Paciente 2: no consta	Muy baja
Breban , 2001, estudio abierto, seguimiento hasta 10 meses	10 ESA (7 EA, 2 ESI, 1 Aps, 40% varones, edad media 47 a, duración 16 a), graves	100-300 mg/día	Mejoría BASDAI 5/6, BASFI 3/6, VSG 1/6	5 suspendieron el tratamiento por eventos adversos Somnolencia, acroparestesia (1 caso), nausea/vómito, mareo, cefalea	Muy baja
Lee , 2001, 1 caso, seguimiento 3 meses	1 ESA (mujer, edad 33 a), activa, severa, refractaria a AINE, esteroides y FAME	100 mg/día x 3 meses	Mejoría clínica y analítica	Somnolencia	Muy baja
Huang , 2002, estudio abierto, seguimiento 12 meses	30 EA (100% varones, edad media 34, duración 5 a), activa, grave refractaria a AINE, esteroides y FAME	50-300 mg/día x 1 año	Mejoría clínica y analítica 70%	Somnolencia, xerostomía, caspa, neuropatía periférica (1 caso), ↑ leve y transitorio de transaminasas, estreñimiento	Baja
Wei , 2003, estudio abierto, seguimiento 6 meses	13 EA (100% varones, edad media 37a, duración 13 a), activa, severa refractaria a AINE, esteroides y FAME	100-400 mg/día	ASAS 20: 80% ASAS 40: 40% Mejoría BASDAI, BASFI, BAS-G, VSG, no PCR	5 suspendieron el tratamiento por eventos adversos Somnolencia, xerostomía, mareo, estreñimiento	Baja

Abreviaturas: EA=espondilitis anquilosante; a=año; AINE=antiinflamatorio no esteroideo; FAME=fármaco modificador de la enfermedad; mg=miligramo; BASDAI=Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI=Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; BAS-G=Bath Ankylosing Spondylitis Global Index.

Los principales eventos adversos y la monitorización de la talidomida, se muestra en la [tabla 45](#).

Tabla 45. Eventos adversos y monitorización de la talidomida.

Evento adverso	Monitorización previa	Monitorización durante el tratamiento	Suspensión
Contraindicaciones: Alergia a la talidomida, embarazo Eventos adversos: teratogenia, somnolencia, fatiga, xerostomía, mareo, neuropatía, estreñimiento	- Descartar embarazo - Hemograma y bioquímica - EMG - Pacientes VIH+ carga viral	- Uso de medidas anticonceptivas y test de embarazo periódicos - Clínica mensual los 3 primeros meses para detección precoz de neuropatía - Hemograma y bioquímica cada 3 meses - EMG cada 6 meses o ante sospecha de neuropatía - Pacientes VIH+ carga viral cada 3 meses	Suspensión si neutrófilos < 750/mm ³ u otro evento adverso grave relacionado

Abreviaturas: EMG=electromiograma; VIH=virus de la inmunodeficiencia humana.

5.4. Cambios y evaluación del tratamiento

Recomendación 60. Siempre que no se alcance el objetivo terapéutico se recomienda revalorar el tratamiento del paciente [5, D, 74,3%].

Basándonos en las recomendaciones de los dos documentos de consenso realizados por la SER para el tratamiento de las EsA[4, 5] a continuación pasamos a comentar todo lo referente a cambios en el tratamiento de estas enfermedades.

Recomendación 61. Se recomiendan como variables de evaluación de la respuesta al tratamiento en las EsA el BASDAI, la VGP, dolor espinal nocturno, artritis/entesisitis, el DAS-28 y los RFA [5, D, 87,1%].

Pacientes sin tratamiento previo

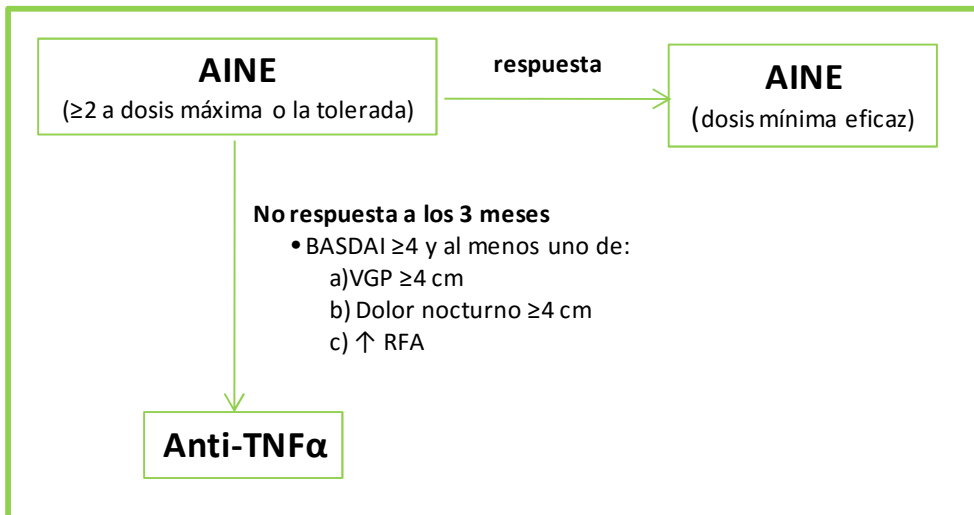
Primeramente, recordar que el objetivo principal del tratamiento de las EsA es la remisión de la enfermedad, y, en su defecto, reducir al mínimo la actividad inflamatoria para mejorar los síntomas y signos de las EsA, evitar el daño estructural y la discapacidad funcional, preservando una buena la calidad de vida. Por lo tanto, la persistencia de actividad indica la necesidad de tomar una decisión terapéutica.

Recomendación 62. En las EsA se recomienda evaluar el tratamiento farmacológico a los 3-4 meses [5, D, 85,7%].

Con esto presente, una vez alcanzado/aproximado el diagnóstico, los AINE pasan a ser el tratamiento de elección de los pacientes con formas axiales (**figura 13**), en los que deben utilizarse al menos dos AINE con potencia antiinflamatoria demostrada durante un período mínimo de tres meses a la dosis máxima recomendada o tolerada, excepto que exista evidencia de toxicidad o contraindicación de los AINE. Los coxibs son también eficaces, aunque las dudas sobre la seguridad cardiovascular de estos agentes obligan a recomendar precaución en su utilización.

Recomendación 63. En los pacientes con EsA de predominio axial, están indicados los anti-TNF α si, a los 3 meses de tratamiento con AINE, persiste un BASDAI ≥ 4 junto con al menos uno de los siguientes criterios: a) VGP ≥ 4 ; b) dolor nocturno ≥ 4 ; c) elevación de los RFA. Es fundamental en cualquier caso la opinión de un reumatólogo o médico experto en EsA [5, D, 87,1%].

Figura 13. Cambios en el tratamiento en las formas axiales de la espondilitis anquilosante y artritis psoriásica.



Abreviaturas: AINE=antiinflamatorio no esteroideo; BASDAI=Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; VGP=valoración global del paciente de la enfermedad; RFA=reactantes de fase aguda; cm=centímetro.

En los pacientes con afectación periférica predominante (**figura 14**), además del tratamiento con AINE (al menos dos con potencia antiinflamatoria demostrada durante un período mínimo de tres meses a la dosis máxima recomendada o tolerada, excepto que exista evidencia de toxicidad o contraindicación), se recomienda la utilización de un FAME.

En el caso de la EA se aconseja utilizar la SSZ a dosis de 2-3 gr/día durante 3-4 meses. Y en el contexto de la Aps, cualquiera de los FAME siguientes:

1. MTX en escalada rápida de dosis: 7,5 mg semanales durante el primer mes. Si al mes persiste artritis en cualquier localización, se aumentará a 15 mg semanales. Si al mes todavía persiste la artritis, se aumentará a 20-25 mg. Si tras dos meses con una dosis de 20-25 mg semanales (o en caso de intolerancia la dosis máxima tolerada por el paciente) no se ha obtenido el objetivo terapéutico, es indicación de cambio de tratamiento. En caso de ineficacia con MTX oral, el clínico puede considerar, por su mayor biodisponibilidad, la posibilidad de su administración por vía subcutánea. Se han de añadir suplementos de ácido fólico (5 mg semanales).
2. SSZ: 2-3 g diarios durante al menos 3-4 meses.

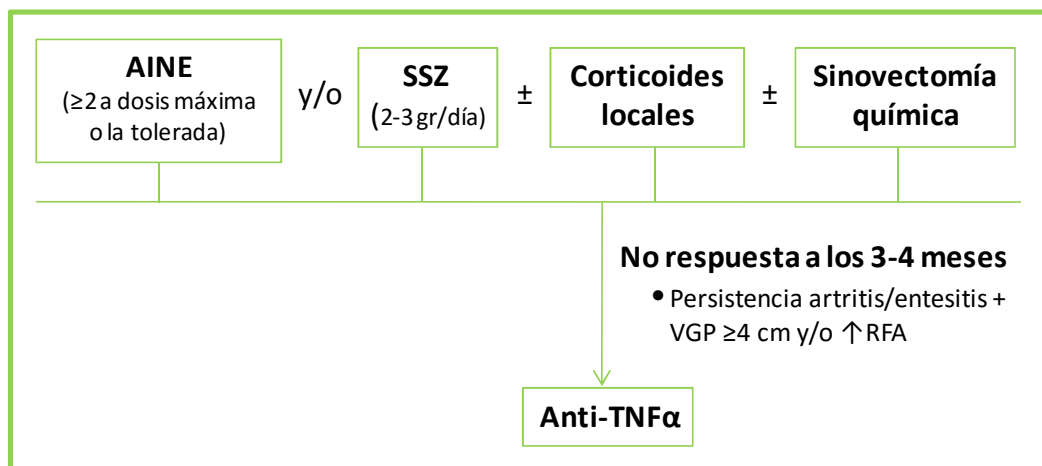
- LEF: 20 mg/día durante 3-4 meses; no es necesaria una dosis inicial de carga de 100 mg/día durante los tres primeros días. En caso de intolerancia o efectos adversos a esta dosis estándar, se puede disminuir a 10 mg diarios.

Además, en presencia de entesitis, dactilitis, mono u oligoartritis, que no mejoren deben valorarse las infiltraciones locales con GC. En caso de la monoartritis crónica que no responde a los tratamientos anteriores, y siempre que esté claramente relacionada con la enfermedad y se haya descartado un origen infeccioso, puede recomendarse la utilización de sinovectomía isotópica o química.

La persistencia de actividad después de que el paciente se halla sometido a un tratamiento convencional correcto con AINE y FAME, y en algunos casos además de infiltraciones locales de GC e incluso sinovectomía y GC orales, obliga a valorar el tratamiento con terapias biológicas. No hay suficiente evidencia científica para recomendar antes de iniciar las terapias biológicas el uso de terapia combinada con FAME, el tratamiento con antibióticos o el pamidronato. El pamidronato podría valorarse en los pacientes que tienen algún tipo de contraindicación a la terapia biológica.

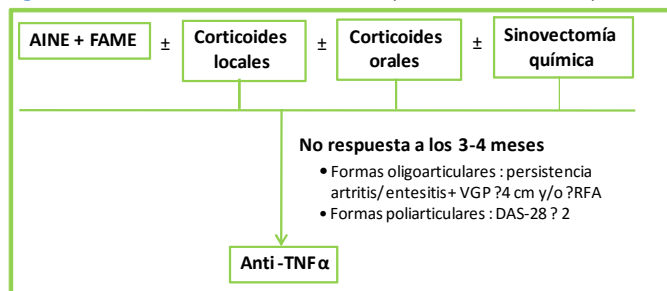
Recomendación 64. En las formas periféricas de las EsA, están indicados los anti-TNF α si, a pesar de tratamiento con al menos 2 AINE, SSZ (EA y Aps), u otros FAME (Aps) y tratamientos locales, persisten durante más de 3-4 meses artritis, o entesitis, además de una VGP \geq 4 y/o una VSG/PCR elevados, y en las formas poliarticulares puras, si el paciente presenta un DAS-28 \geq 3,2 [5, D, 85,7%].

Figura 14 a. Cambios del tratamiento en la espondilitis anquilosante con afectación periférica.



Abreviaturas: AINE=antiinflamatorio no esteroideo; SSZ=sulfasalacina; VGP=valoración global del paciente de la enfermedad; RFA=reactantes de fase aguda; cm=centímetro; gr=gramo.

Figura 14 b. Cambios del tratamiento en la artritis psoriásica con afectación periférica.



Abreviaturas: AINE=antiinflamatorio no esteroideo; BASDAI=Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; VGP=valoración global del paciente de la enfermedad; RFA=reactantes de fase aguda; cm=centímetro; FAME=fármaco modificador de la enfermedad.

Recomendación 65. En las EsA determinadas situaciones como una monoartritis, entesitis o algunas manifestaciones extraarticulares refractarias a tratamientos convencionales y gran impacto funcional o de otra índole en el sujeto han de considerarse como fracaso terapéutico [5, D, 87,1%].

Independientemente de los criterios descritos para el cambio de tratamiento, determinadas situaciones, como la presencia de una única articulación inflamada (rodilla, cadera, muñeca, hombro, etc.), que ocasione una marcada impotencia funcional, o altere de forma importante la actividad laboral o profesional del paciente a pesar del tratamiento, pueden ser consideradas como de fracaso terapéutico y obligue a replantear la estrategia terapéutica. En situaciones similares, estarían los pacientes con entesopatía persistente o con manifestaciones extraarticulares no controladas, como la uveítis anterior aguda de repetición (ver [capítulo “Manifestaciones extraarticulares”](#)).

Pacientes con tratamiento previo

Recomendación 66. En los pacientes con EsA que se considere no han seguido un tratamiento correcto, previo a la indicación de un anti-TNF α , este debe reiniciarse/completarse correctamente [5, D, 87,1%].

Previa a la indicación de terapia biológica, en pacientes que han sido tratados:

- Si han sido tratados correctamente y persisten criterios de actividad, se recomienda iniciar terapia con un antagonista del TNF- α , según lo señalado previamente.
- Si no han sido tratado correctamente, antes de considerar terapia con antagonistas del TNF- α , se recomienda completar o reiniciar el tratamiento siguiendo las pautas recomendadas.

Recomendación 67. En los pacientes con EsA que respondieron a un FAME que posteriormente se suspendió, en caso nuevo brote, previo a la indicación de un anti-TNF α , debe volver a pautarse el mismo FAME [5, D, 81,4%].

- En el caso particular de pacientes en que la EsA cumpla criterios de respuesta con un FAME concreto, éste se haya suspendido y la enfermedad se haya reactivado, se recomienda un nuevo ciclo de tratamiento con el FAME al que respondió previamente antes de considerar la terapia con antagonistas del TNF- α .

Evaluación de la respuesta a agentes antagonistas del TNF α

Recomendación 68. Se considerará que un paciente con EsA y afectación 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), [5, D, 88,6%].

Ver la [figura 15](#) para mayor información sobre la evaluación de la respuesta a anti-TNF α en pacientes con afectación axial.

Si hay respuesta, se continuará el tratamiento de forma indefinida realizando cada 3-4 meses las evaluaciones indicadas. Si a los 3-4 meses no hay respuesta o el paciente deja de responder en posteriores evaluaciones, se puede cambiar a otro anti-TNF α . En el caso de Infliximab, se valorará la posibilidad de indicar las infusiones cada 6 semanas o incrementar la dosis.

Recomendación 69. Los pacientes con EsA y afectación axial que no han respondido a un anti-TNF α pueden cambiar a un segundo anti-TNF α [5, D, 88,6%].

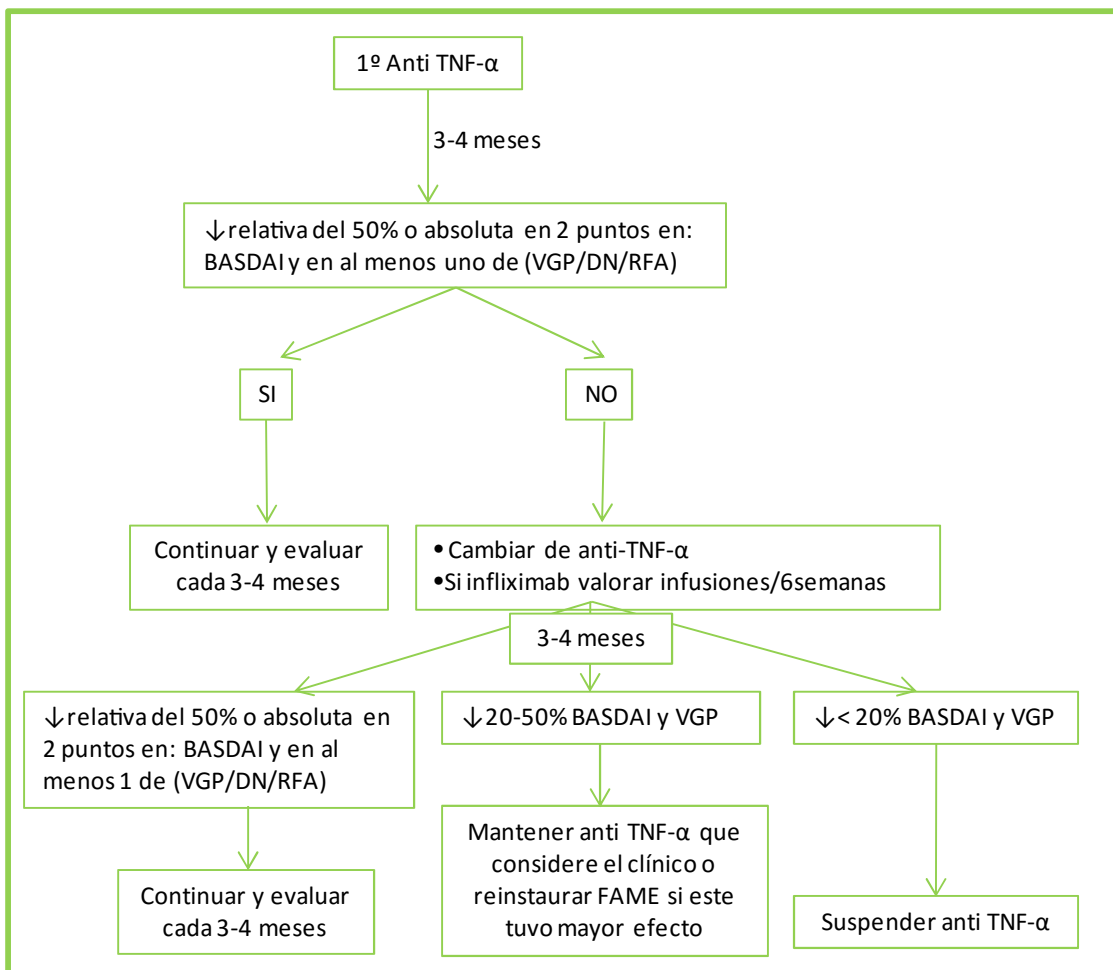
Si, con el 2º anti TNF- α se alcanza la respuesta previamente comenzada se continuará con el fármaco y se evaluará cada 3-4 meses.

Recomendación 70. En los pacientes con EsA y afectación axial, si, con el 2º anti TNF- α la respuesta alcanzada es < 50% pero >20% en el BASDAI y en la VGP, dado que ya se habrían utilizado las opciones terapéuticas más eficaces actualmente disponibles, 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 [5, D, 87,1%].

En relación con el 2º anti-TNF α recomendamos lo siguiente.

Recomendación 71. En los pacientes con EsA y afectación axial, si con el 2º anti TNF- α , la respuesta alcanzada es <20% en el BASDAI y en la VGP, se suspenderá el anti TNF- α , si el criterio médico así lo aconseja [5, D, 88,3%].

Figura 15. Algoritmo de evaluación de la terapia con anti TNF- α en la afectación axial.

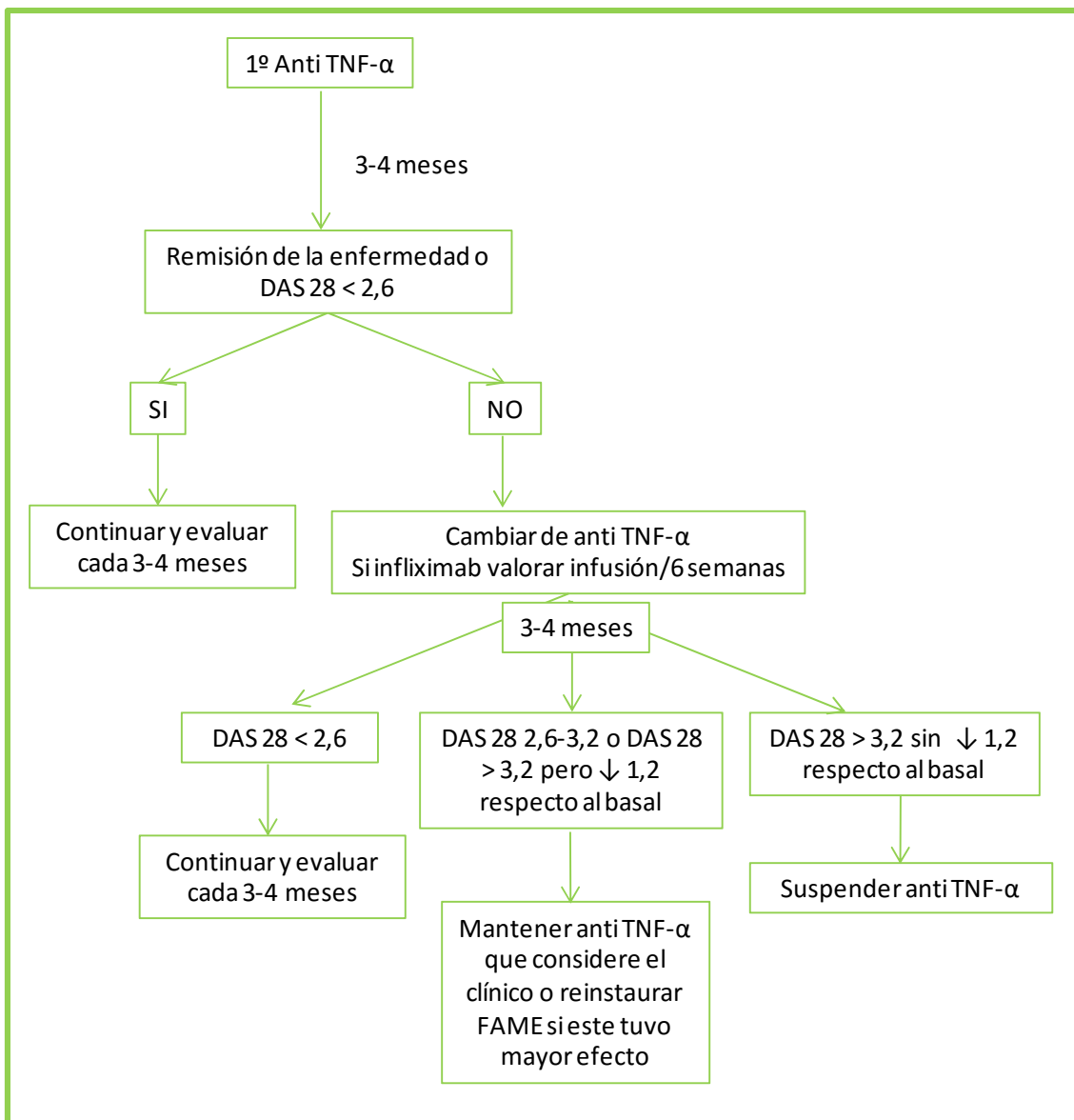


Abreviaturas: BASDAI=Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; VGP=valoración global del paciente de la enfermedad; DN=dolor espinal nocturno; RFA=reactantes de fase aguda; FAME=fármaco modificador de la enfermedad.

Ver la **figura 16** para mayor información sobre la evaluación de la respuesta a anti-TNF α en pacientes con afectación periférica.

Recomendación 72. En las EsA y afectación poliarticular periférica, 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 [5, D, 80%].

Figura 16. Monitorización de los anti TNF- α en las formas poliarticulares.



Abreviaturas: FAME=fármaco modificador de la enfermedad.

En las formas oligoarticulares, no existe ningún criterio valorado 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 esta produce en el sujeto para tomar decisiones.

Al igual que en la valoración de los tratamientos no biológicos, independientemente de los criterios descritos para los cambios durante el tratamiento con anti-TNF- α , determinadas situaciones, como la presencia de una única articulación inflamada (rodilla, cadera, muñeca, hombro, etc.), que ocasione una marcada impotencia funcional, o altere de forma importante la actividad laboral o profesional del paciente a pesar del tratamiento, pueden ser consideradas como de fracaso terapéutico. En situaciones similares, estarían los pacientes con entesopatía persistente o con manifestaciones extraarticulares no controladas, como la uveítis anterior aguda de repetición (ver [capítulo “Manifestaciones extraarticulares”](#)).

5.5. Tratamiento con agentes anti-TNF α (eficacia y seguridad)

Consideraciones generales

Aunque los mecanismos celulares y moleculares de las EsA no están bien definidos, distintos estudios han puesto de manifiesto un incremento en el número de células T y macrófagos, así como un aumento en la expresión de citoquinas proinflamatorias, como la IL-1 β , el TNF- α o el IFN- γ [362], demostrando que las EsA tienen una base inflamatoria.

Más concretamente, y en relación con el TNF, existe evidencia de una alta expresión de ARN-m de esta citoquina en el infiltrado mononuclear inflamatorio de biopsias de sacroiliacas de pacientes con EA[363, 364]. Este mismo hallazgo ha sido posteriormente descrito en la sinovial de articulaciones periféricas de pacientes con EsA[365-368]. También se ha constatado un aumento de TNF, junto con otras citoquinas proinflamatorias, en el suero de pacientes con EA[79, 369]. Por otro lado, la RM y las técnicas de inmunohistoquímica de biopsias de sacroiliacas han demostrado inflamación en la interfase entre el hueso y el cartílago[52, 362, 363, 370, 371].

Sin embargo, y a pesar de la evidencia disponible del posible papel del TNF en el desarrollo de las EsA, actualmente los niveles de TNF no se han podido correlacionar con la actividad clínica ni biológica de la enfermedad[79].

Estas son las bases moleculares que pueden explicar (al menos en parte) la acción de los fármacos anti-TNF α en los pacientes con EsA.

Por otro lado, un número importante de pacientes con distintas formas de EsA no responden a los tratamientos habituales (AINE, FAME, fisioterapia). Afortunadamente, para estos pacientes tenemos a nuestra disposición los anti-TNF α .

En la actualidad, contamos con tres agentes anti-TNF α aprobados y comercializados en nuestro país para las EsA: el anticuerpo quimérico monoclonal IgG1, Infliximab (IFX), la proteína de fusión IgG1 con el receptor de TNF de 75 KDa, etanercept (ETN), y el anticuerpo monoclonal totalmente humanizado, adalimumab (ADA). Sus indicaciones, dosis y principales eventos adversos se muestran en la [tabla 46](#).

Los distintos fármacos aprobados han demostrado su eficacia en pacientes con distintos tipos de EsA resistente a AINE y FAME[69, 372-379].

La respuesta clínica es característicamente muy rápida, manteniéndose la eficacia en el tiempo (mayor supervivencia del fármaco que en AR)[380, 381]. Además, son útiles para las manifestaciones extraarticulares de las EsA como las oculares (uveítis)[382], amiloidosis[383, 384] y osteoporosis[385].

Pero lo que también se ha constatado es que estos fármacos no parecen inducir tolerancia inmunológica o largos tiempos en remisión sin tratamiento en las EsA. Es por ello que la mayoría de los pacientes tienen un brote al las pocas semanas/meses de dejar el tratamiento[386, 387].

Y aunque los pacientes más activos clínicamente y menos evolucionados (menor duración de la enfermedad y mejor capacidad funcional) responden más al tratamiento con anti-TNF- α [388-391], también se ha obtenido respuesta cuando la enfermedad está evolucionada[392, 393]. Así mismo se ha sugerido que el polimorfismo G/G en la posición 308 del promotor del gen del TNF- α se asocia a mayor respuesta a estos fármacos[394].

En cuanto a su posible efecto sobre la progresión radiológica en las EsA, en la actualidad no existen estudios aleatorios controlados con placebo a largo plazo que puedan darnos una respuesta definitiva. Por otro lado, los estudios disponibles utilizando la radiografía simple y el índice mSASSS, muestran que estos fármacos no parecen alterar la progresión radiológica a los 2 años de tratamiento (en comparación con pacientes sin estas terapias)[395, 396]. Existe un estudio a 4 años (sólo en pacientes con anti-TNF α) en el que aunque se evidencia progresión radiológica, los autores sugieren una desaceleración de la misma[397]. Todo ello, y al margen de posibles consideraciones metodológicas, ha hecho que algunos autores sugieran que en fases inflamatorias el TNF jugaría un papel importante pero en la patogenia de la anquilosis no estaría implicado el TNF y sí el TGF- β [398].

Aunque no hay estudios comparativos directos entre los 3 anti-TNF α , la tasa de respuesta es similar entre ellos[69, 374, 375]. Sin embargo, existe evidencia de las diferencias en la respuesta en diversas manifestaciones extraarticulares de las EsA, como la uveítis, la enfermedad de Crohn y la psoriasis, en las que los anticuerpos monoclonales parecen ser más eficaces que el bloqueante del receptor[399].

Por último, comentar en relación a estas terapias que no están exentas de eventos adversos, algunos muy graves[400], los costes elevados en la actualidad[401], las dudas sobre el impacto en la progresión radiológica que hemos comentado previamente, y la posibilidad de nuevos eventos adversos a largo plazo. Tampoco queda muy clara la actitud a seguir cuando un paciente está controlado con estas terapias.

Infliximab (IFX)

El IFX se ha estudiado principalmente en la EA, pero también se ha visto que es útil en otras formas de EsA, manifestaciones extraarticulares, e incluso en poblaciones mixtas de EsA donde al menos a corto plazo se ha mostrado eficaz tanto para las formas axiales como periféricas, mejorando tanto los parámetros clínicos como de los de laboratorio[402, 403].

Espondilitis Anquilosante

Los **ensayos clínicos** controlados realizados hasta el momento han puesto de manifiesto la eficacia del IFX (en comparación con el placebo) en pacientes con enfermedad activa y refractaria a AINE y/o FAME en relación al: dolor y función evaluado de diferentes maneras incluyendo el BASDAI, BASFI, BASMI, ASAS20, calidad de vida[69, 404, 405], y se ha visto que esta respuesta se mantiene hasta al menos los 2 años de tratamiento[406]. Esto se ha constatado principalmente para la afectación axial. Además, se ha objetivado mejoría de la actividad inflamatoria (que no la progresión) en sacroiliacas y entesitis espinales valorado por RM a los 3 meses[407], 4 meses[408] o incluso a los 8 meses de tratamiento[409, 410], y en

parámetros de laboratorio[411, 412]. Finalmente, también se ha descrito mejora de la discapacidad laboral[413], densidad mineral ósea[406], con el uso de IFX, así como que se obtiene mayor beneficio con su uso continuo en comparación con su uso a demanda[414], pero no al añadir MTX[415].

Los **estudios observacionales** publicados, han servido para valorar la eficacia y seguridad del IFX a largo plazo en un contexto más próximo a la práctica clínica diaria[416-418]. De nuevo el IFX se mostró eficaz en los mismos parámetros mencionados para los ensayos clínicos, efecto que se mantiene hasta con 5 años de tratamiento[381, 414, 419, 420]. También en base a estos estudios, se ha constatado su efectividad en la artritis y entesitis periférica[421, 422], la gran cantidad de brotes tras la suspensión del fármaco, pero también lo eficaz y seguro que se muestra al reintroducirlo[386, 423], las dudas acerca de la progresión radiológica[389, 397], y hasta su eficacia al reducir el número de ingresos hospitalarios y días de estancia media[424]. Finalmente existe controversia en si el IFX puede ser o no costo-efectivo[401, 425, 426].

En cuanto a las dosis, la mayoría de los estudios utilizan el IFX a dosis de 5 mg/kg cada 6-8 semanas, pero hay algunas publicaciones que a dosis menores (con los mismos intervalos) han demostrado igualmente su eficacia y seguridad[422, 427], y aunque se necesitan más estudios para confirmar este punto, este es un dato a tener en cuenta.

Otras formas de EsA y manifestaciones extraarticulares

Son escasos los estudios que se han realizados con IFX en pacientes con **ESI**, pero parece que el fármaco puede ser eficaz en relación con el dolor, BASDAI, BASFI, ASAS20, entesitis, artritis, o calidad de vida, siendo este efecto mayor con la dosis de 5mg/kg que con la de 3 mg/kg. [378, 428].

En las **Are** existen series de casos donde el IFX se ha mostrado eficaz[429-432], hallazgo que debe de ser comprobado con estudios apropiados.

Por otro lado existe evidencia clara de su eficacia en la **Aps**, tanto para la afectación musculoesquelética como cutánea[72, 73, 76, 123, 421, 433-438], (**capítulo “Artritis psoriásica”**).

En cuanto a otras manifestaciones, señalar que tanto en la **uveítis** [382, 439-443] como en la **enfermedad de Crohn**[444, 445] se ha mostrado eficaz.

Etanercept (ETN)

El ETN es una proteína de fusión soluble que comprende un epitopo derivado del receptor p75 del TNF unido a la porción Fc de una IgG. Al igual que el IFX este fármaco se ha mostrado eficaz para el tratamiento de las EsA y de sus manifestaciones extraarticulares[90, 446].

Espondilitis Anquilosante

En primer lugar, los **ensayos clínicos** realizados con ETN a dosis de 25 mg 2 veces por semana han mostrado que, en pacientes con EA activa y refractaria a AINE y/o FAME, en comparación con el placebo, es más eficaz para: el dolor espinal, función, rigidez matutina, movilidad espinal, entesitis, índices como el BASDAI, BASFI, ASAS20/50/70, parámetros de laboratorio

(VSG, PCR), o calidad de vida[374, 447, 448]. En la RM se ha constatado mejoría en la inflamación espinal a los 3 meses de tratamiento con dosis estándar[449].

También se ha visto que se efecto es rápido, con tratamientos desde 12 semanas hasta los 6 meses, aunque al suspender la medicación se producen muchos brotes[387]. Además hay constancia de que puede ser efectivo en adultos con EA de temprano comienzo[450]. Finalmente, al menos dos estudios de 12 semanas de duración han puesto de manifiesto que la eficacia clínica del ETN a dosis de 50 mg semanales era similar a la de 25 mg 2 veces por semana[451, 452].

Los **estudios observacionales** confirman la eficacia del ETN a dosis habituales (en relación a los mismos parámetros descritos previamente), e incluyendo también la artritis periférica[372, 453-457], en tratamientos de hasta 1[458], 2[459], 4[460], e incluso 5 años[461]. También se ha demostrado que al reintroducir el ETN hay respuesta clínica sin mayores problemas[388]. Por otro lado, estudios con radiología convencional de hasta 2 años de duración han constatado que la enfermedad sigue progresando[396]. Además, en relación con otras variables destacamos que con ETN se puede obtener un efecto beneficioso sobre los biomarcadores de degradación del cartílago articular y del turnover óseo[462-464], es poco inmunogénico[465], y también mejora la disfunción microvascular descrita en estos pacientes[466].

Al igual que con el IFX, se necesitan más análisis en profundidad para evaluar si realmente estos fármacos con costo-efectivos[401].

Otras formas de EsA y manifestaciones extraarticulares

En paciente con **ESI**, dosis habituales de ETN durante 6 meses han demostrado ser eficaces tanto en relación a parámetros clínicos[467] como para mejorar las lesiones inflamatorias espinales en la columna (evaluadas por RM)[457].

En casos de **Are** también se ha mostrado eficaz[468, 469], aunque se necesitan más estudios para valorarlo. Y con relación a la **Aps**, hay suficiente evidencia que avala su eficacia[78, 470-476], aunque se necesitan más estudios a largo plazo para evaluar su efecto (**capítulo “Artritis psoriásica”**).

Finalmente, destacar que en un estudio que recoge datos de un gran número de pacientes con EA provenientes de ensayos clínicos y estudios abiertos, el ETN disminuyó el número de brotes de **uveítis** anteriores, en un porcentaje menor que el IFX (pero no estadísticamente significativo)[382]. Sin embargo, en otro estudio retrospectivo en pacientes con EsA ETN no se asoció a mayor reducción del número de brotes de uveítis[440], e incluso se ha sugerido pueda estar asociado a la aparición de uveítis[477]. Por otro lado, en la **enfermedad de Crohn**, los resultados de ETN a dosis habituales en pacientes con enfermedad moderada-severa son contradictorios[478, 479], no encontrando evidencia de eficacia clara para inducir la remisión en una revisión sistemática de calidad[480].

Adalimumab (ADA)

ADA es el primer anticuerpo monoclonal totalmente humanizado con alta afinidad por el TNF humano. De forma similar a los otros anti-TNF α , este fármaco se ha mostrado eficaz para el tratamiento de las EsA[446], y de sus manifestaciones extraarticulares.

Espondilitis Anquilosante

En los **ensayos clínicos** publicados se ha constatado, que en pacientes con EA activa y refractaria a AINE y/o FAME, en comparación con el placebo, el ADA a dosis de 40 mg cada 2 semanas durante 6 meses, es estadísticamente superior a la hora de mejorar el dolor espinal global y nocturno, función, fatiga, rigidez matutina, movilidad espinal, entesitis (valorado con el índice MASES), otros índices como el BASDAI, BASFI, ASAS20/40/70, ASAS40/BASDAI50, parámetros de laboratorio como la PCR, o la calidad de vida[481-483]. También se han documentado remisiones parciales ASAS de hasta el 22%[375]. Por otro lado, se ha constatado en la RM mejoría de la inflamación espinal y así como una supresión de algunos biomarcadores que reflejan el daño estructural en estos pacientes [376].

Los **estudios abiertos y las extensiones** de los anteriores siguen en la línea de los ensayos clínicos, objetivándose mejorías en las mismas variables previamente comentadas[484], incluyendo los signos de inflamación espinal objetivados con RM[485, 486]. Además, el efecto se mantiene al año, 2[487, 488] e incluso a los tres años de tratamiento[489]. Asimismo, ADA se ha mostrado eficaz en pacientes con EA avanzada, en los que se pueden conseguir remisiones parciales en el 7-30% de los pacientes[392, 393], así como en la artritis periférica[490]. También mejora la productividad laboral[491], pero de momento tampoco parece que ADA influya en la progresión radiológica de esta enfermedad[492], y son necesarios más análisis para establecer si es o no costo-efectivo[401].

Otras formas de EsA y manifestaciones extraarticulares

No se dispone de información sobre el uso del ADA en la **ESI**. Pero si que hay datos sobre la eficacia de este fármaco en pacientes con EsA axial pre-radiológica, en los que a dosis habituales, al año se consiguieron respuestas ASAS20, ASAS40 y remisión parcial ASAS del 66,7%, 54,2% y 37,5% respectivamente. También mejoraron el BASDAI y BASFI[390], pero después de suspenderlo aparecieron brotes en muchos pacientes que por otro lado obtuvieron buenos resultados al reintroducirlo[493].

En relación con las **Are**, sólo tenemos evidencia de series de casos[494].

Siguiendo con la **Aps**, estudios randomizados así como observacionales han demostrado la eficacia de ADA tanto para la afectación articular como cutánea, así como otros parámetros como la fatiga, discapacidad o progresión radiológica[377, 495-501], etc. Ver **capítulo “Artritis psoriásica”**.

En la **uveítis**, recientemente se ha puesto de manifiesto la eficacia de ADA para reducir el número de brotes de uveítis anterior en un amplio número de pacientes con EA[502], pero también en pacientes con otras EsA[440].

Finalmente, en la **enfermedad de Crohn**, el ADA también se ha mostrado eficaz tanto para inducir como mantener la remisión en estos pacientes[444].

Seguridad de los anti TNF- α

Parece que el perfil de efectos secundarios para los tres anti-TNF en la EA u otras EsA como la Aps es similar al de los pacientes con AR[475, 503]. Si el porcentaje es mayor de lo esperado (los pacientes con EsA son por lo general más jóvenes, menos medicados, con menos comorbilidades, etc.), lo que pueda hacer un cambio en las pautas seguidas con la AR está por aclarar, ya que la mayoría de datos que se disponen provienen de los ensayos clínicos. Independientemente de ello, con los 3 fármacos se han observado algunos secundarios graves: (enfermedades infecciosas, linfoproliferativas, autoinmunes, desmielinizantes, etc.), por lo que mientras no se resuelvan estas dudas, se recomienda seguir las pautas dadas para pacientes con AR. Para ello consultar las [tablas 46 y 47](#).

En cuanto a las infecciones, hay constancia de infecciones graves, incluyendo la TBC[400, 403, 475], y las infecciones oportunistas[400]. Y en cuanto a las neoplasias aunque no parece que se asocien a mayor riesgo[504] se necesitan más estudios al respecto.

Las reacciones locales en el punto de inyección (eritema, dolor local, edema) con ETN y ADA son uno de los eventos adversos más frecuente pero suelen ser transitorios y leves, sin que en la mayoría de los casos se necesite suspender el tratamiento[374, 505]. Las reacciones infusionales también son frecuentes con el IFX[423].

En los pacientes con EsA tratados con antagonistas del TNF- α , pueden aparecer fenómenos de autoinmunidad (ANA, anti-DNA, antifosfolípidicos, etc.), con una prevalencia similar a la observada en la AR y casi siempre sin repercusión clínica ni evidencia de mayor riesgo de lupus eritematoso sistémico[446, 506].

Los escasos datos de la literatura no permiten indicar que haya afectación pulmonar en pacientes con EsA tratados con anti-TNF α , sólo hay algunos casos publicados[507-509].

Pero con IFX se han comunicado dos casos de fallo hepático no precedidos de alteraciones de la función hepática[510], y con los 3 anti-TNF α se ha observado elevación de enzimas hepáticas, aunque otras medicaciones y circunstancias hacen que la etiología y el significado no esté claro[72, 405, 438].

Se han descrito así mismo diversos acontecimientos adversos cutáneos tras exposición a los 3 agentes, predominantemente infecciones, eccemas y erupciones, pero también vasculitis[511]. Paradójicamente, se ha comunicado la aparición de novo de psoriasis cutánea, fundamentalmente palmoplantar, así como la exacerbación o el cambio de morfología de las lesiones psoriásicas preexistentes con el uso de estos fármacos[512-514].

Golimumab

Golimumab es un nuevo anticuerpo monoclonal anti-TNF α de origen humano, desarrollado para su administración tanto por vía intravenosa como subcutánea, a dosis de 50 o 100 mg/4 semanas. Actualmente su uso está siendo estudiado para el tratamiento de la AR, Aps, EA y

colitis ulcerosa[515-525], aunque todavía no se encuentra aprobado para las EsA en nuestro país.

En la EA existen publicado al menos un ensayo clínico placebo control (GO-RAISE)[517]. Este estudio incluye pacientes con EA activa refractaria a AINE y/o FAME. A los 3 meses, el uso de golimumab subcutáneo a dosis de 50 o 100 mg/4 semanas produjo una mejoría estadísticamente mayor que el placebo en el ASAS20 (59,4%, 60% y 21,8% respectivamente), y a los 6 meses el ASAS40 (43,5%, 54,3%, y 15,4%). Los pacientes tratados con golimumab también mejoraron de forma significativa (en comparación con su estado basal) la VGP, dolor lumbar, rigidez matutina, PCR, las puntuaciones del SF-36, BASDAI, BASFI y el Jenkins Sleep Evaluation Questionnaire, pero no en el BASMI.

Distintos subanálisis de este estudio han demostrado que el golimumab (a 50 o 100 mg/4 semanas) durante 6 meses es eficaz para el tratamiento de: las entesitis (índice MASES, índice UCSF y el índice de entesis de Berlín), sólo este último no mostró diferencias frente al placebo[518], la productividad laboral[526], o la anemia (al mes)[527]. Además se ha constatado que disminuye rápidamente (1 mes) los niveles de marcadores séricos de inflamación y del metabolismo óseo como la PCR, interleukina 6, ferritina o TNF α , disminución que se ha visto se correlaciona con la respuesta terapéutica a los 3 meses[528].

Respecto a la Aps, existe otro ensayo clínico placebo control (GO-REVEAL)[522]. En él, los pacientes con Aps activa (≥ 3 articulaciones inflamadas y ≥ 3 dolorosas) y refractaria a AINE y/o FAME que fueron tratados golimumab 50 o 100 mg/4 semanas durante 5 meses presentaron a los 6 meses una mejoría estadísticamente superiores al grupo placebo en el: ACR (20, 50 y 70), DAS28(PCR), HAQ, SF-36, índice MASES, rigidez matutina, PASI (50, 75 y 90), y NAPSI, pero no en cuanto a la dactilitis. Al año, la eficacia se mantiene[520]. Otro subanálisis de este estudio ha puesto de manifiesto que el golimumab también mejora a los 6 meses la productividad laboral de estos pacientes, pero no hubo cambios en relación al uso de recursos sanitarios ni el tiempo de trabajo perdido debido a la enfermedad[521].

Actualmente no se dispone de información suficiente referente al uso del golimumab en otras formas de EsA.

En cuanto a la seguridad del golimumab, aunque se disponen de datos de estudios a corto plazo, en general señalan que se toleró bien y los eventos adversos descritos son similares a los de otros anti-TNF α , con una mayor proporción de infecciones respecto al grupo control, especialmente de vías aéreas superiores. Otros eventos adversos frecuentes ($> 5\%$ de los pacientes) son la cefalea y aumento de transaminasas. Los efectos adversos graves son poco frecuentes, así como la aparición de anticuerpos.

5.6. Fármacos biológicos no antagonistas del TNF α

Anakinra

La IL-1 es una citoquina que tiene una importante función mediadora de la inflamación y la destrucción articular en diversas enfermedades articulares. En algunos pacientes con EsA, se

ha observado que la IL-1 está hiperregulada, posiblemente como consecuencia de una asociación con determinados polimorfismos en el gen de IL-1 y en el antagonista de su receptor[529, 530]. Por ello, la supresión de la IL-1 puede ser útil para disminuir la inflamación y la resorción ósea. Anakinra es una forma recombinante del antagonista del receptor de IL-1 de origen humano eficaz en el tratamiento de algunas enfermedades reumáticas como la AR[531]. En nuestro país actualmente no tiene indicación para las EsA.

Dentro de las EsA, el anakinra no ha sido muy estudiado. En un estudio abierto 9 pacientes con EA activa refractaria a AINE tomaron anakinra a dosis de 100 mg/día. A los 3 meses se constató una mejoría en el BASDAI, BASFI, calidad de vida, PCR, VSG. Además, el 67% alcanzaron una respuesta ASAS20, 3 pacientes un ASAS75, y el 61% mejoraron sus entesitis/osteítis (evaluado por RM)[532]. El anakinra continuó siendo eficaz en 3 de estos pacientes que continuaron tratamiento con el fármaco durante una media de 23 meses (rango 19-30)[533]. Sin embargo, otro estudio abierto, con 20 pacientes con EA activa refractarios a AINE tratados con anakinra 100 mg/día durante 6 meses, no observaron mejoría significativa del índice BASDAI, BASFI, BASMI, dolor, ni de las lesiones inflamatorias agudas observadas por RM. Sólo el 25% alcanzaron una respuesta ASAS20[534].

Aunque no se han realizado estudios comparativos entre anakinra y otros fármacos, en general al menos en en pacientes con EA activa, la eficacia de anakinra parece menor a la observada en pacientes tratados con los anti-TNF α .

Actualmente no se dispone de información suficiente referente al uso del anakinra en otras formas de EsA.

En cuanto a la seguridad del fármaco se disponen de muy pocos datos en pacientes con EsA, siendo las reacciones en el lugar de inyección el evento adverso más frecuente.

Abatacept

Actualmente ABA no tiene indicación para EsA en España.

Existen estudios preliminares que sugieren que la modulación de la coestimulación puede ser eficaz en el tratamiento de la placa de psoriasis, al inhibir la activación de los linfocitos T, células dendríticas y endoteliales[535], por lo que abatacept (ABA) pudiera ser eficaz al menos en la Aps, y de forma similar quizá en otras EsA.

Sin embargo, son escasos los trabajos que valoran la eficacia de ABA en pacientes con EsA. Recientemente se ha publicado un caso en una paciente con ESI refractaria a los tres fármacos anti-TNF α , que presentó una buena respuesta clínica, con resolución del edema en la RM de sacroiliacas, tras 12 meses de tratamiento con ABA a las mismas dosis empleadas en la AR[536].

Tabla 46. Agentes biológicos en el tratamiento de las espondiloartritis (EsA), según ficha técnica*.

PRINCIPIO ACTIVO	POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN	INDICACIONES	CONTRAINDICACIONES	EVENTOS ADVERSOS ¹	NOMBRE COMERCIAL
ABATACEPT	<ul style="list-style-type: none"> - Dosis (según peso corporal): <ul style="list-style-type: none"> <60 kg: 500 mg 60-100 kg: 750 mg >100 kg: 1.000 mg - Vía: perfusión iv durante 30 minutos - Frecuencia: tras primera dosis, otra a las 2 y 4 semanas. Después 1 cada 4 semanas 	NO APROBADA ACTUALMENTE POR LA AEM COMO INDICACIÓN PARA LAS ESA	<ul style="list-style-type: none"> - Alergia al principio activo o excipientes - Infecciones graves y no controladas 	<ul style="list-style-type: none"> - Muy frecuentes: cefalea - Frecuentes: náuseas, herpes, infección respiratoria/urinaria - Poco frecuentes: cáncer de piel, citopenia, psoriasis - Raros: septicemia 	ORENCIA®, vial 250 mg
ADALIMUMAB	<ul style="list-style-type: none"> - Dosis: 40 mg - Vía: subcutánea - Frecuencia: cada 2 semanas. 	<ul style="list-style-type: none"> - EA activa grave y respuesta insuficiente a la terapia convencional - Aps activa y progresiva con respuesta insuficiente a FAME 	<ul style="list-style-type: none"> - Alergia al principio activo o excipientes - TBC activa, infecciones graves - IC moderada a grave (NYHA clases III/IV) 	<ul style="list-style-type: none"> - Muy frecuentes: reacción en el lugar de inyección (dolor, enrojecimiento) - Frecuentes: cefalea, infección respiratoria/urinaria, herpes, diarrea - Poco frecuentes: LES, arritmia, TBC, sepsis, citopenia - Raros: ICC, esclerosis múltiple, linfoma, tumor sólido maligno 	HUMIRA®, jeringa/pluma 40 mg
ANAKINRA	<ul style="list-style-type: none"> - Dosis: 100 mg - Vía: subcutánea - Frecuencia: diaria. Procurar administrarse cada día a la misma 	NO APROBADA ACTUALMENTE POR LA AEM COMO INDICACIÓN PARA LAS ESA	<ul style="list-style-type: none"> - Alergia al principio activo, excipientes o proteínas derivadas de <i>E. Coli</i> - Insuficiencia renal grave (Clcr<30 ml/minuto) 	<ul style="list-style-type: none"> - Muy frecuentes: reacción en el lugar de inyección, cefalea - Frecuentes: neutropenia, infecciones graves 	KINERET®, jeringa 100 mg
ETANERCEPT	<ul style="list-style-type: none"> - Dosis: 25 mg ó 50 mg - Vía: subcutánea - Frecuencia: 25 mg 2 veces por semana (intervalo de 72-96 horas); 50 mg una vez a la semana. 	<ul style="list-style-type: none"> - EA activa grave y respuesta insuficiente a la terapia convencional - Aps activa y progresiva con respuesta insuficiente a FAME 	<ul style="list-style-type: none"> - Alergia al principio activo o excipientes - Sepsis o riesgo de sepsis - Infecciones activas 	<ul style="list-style-type: none"> - Muy frecuentes: reacción en el lugar de inyección, infección respiratoria, urinaria, cutánea - Frecuentes: alergia, autoanticuerpos - Poco frecuentes: infecciones graves, trombopenia, psoriasis - Raros: pancitopenia, TBC, LES 	EMBREL®, jeringa 25 mg y 50 mg
INFLIXIMAB	<ul style="list-style-type: none"> - Dosis (según peso corporal): 5 mg/kg - Vía: perfusión iv durante 2 horas - Frecuencia: tras primera dosis, otra a las 2 y 6 semanas. Después 1 cada 6-8 semanas. 	<ul style="list-style-type: none"> - EA activa, grave, en pacientes adultos que han respondido de forma inadecuada a la terapia convencional - Aps activa y progresiva con respuesta insuficiente a FAME - Deberá administrarse en combinación con MTX o en monoterapia si está contraindicación o intolerancia 	<ul style="list-style-type: none"> - Alergia al principio activo, excipientes u otras proteínas murinas - TBC activa, infecciones graves - IC moderada a grave (NYHA clases III/IV) 	<ul style="list-style-type: none"> - Muy frecuentes: reacción infusional - - Frecuentes: cefalea, infección respiratoria, herpes, diarrea - Poco frecuentes: LES, TBC, sepsis, citopenia - Raros: ICC, esclerosis múltiple, linfoma 	REMICADE®, vial 100 mg
RITUXIMAB	<ul style="list-style-type: none"> - Dosis: 1000 mg - Vía: perfusión iv. Se recomienda administrar 100 mg iv de metilprednisolona (o equivalente) 30 minutos antes - Frecuencia: otra infusión a las 2 semanas 	NO APROBADA ACTUALMENTE POR LA AEM COMO INDICACIÓN PARA LAS ESA	<ul style="list-style-type: none"> - Alergia al principio activo o excipientes - Infecciones graves y activas - IC grave (NYHA clase IV) o enfermedades cardíacas graves 	<ul style="list-style-type: none"> - Muy frecuentes: reacción infusional leve, infección respiratoria superior - Frecuentes: infección urinaria, hipercolesterolemia, migraña, parestias - Poco frecuentes: reacción infusional grave, 	MABTHERA®, vial 100 mg y 500 mg

	Se puede repetir ciclo a los 6-12 meses		no controladas	infecciones graves - Raros: enfermedad cardiaca grave	
TOCILIZUMAB sin notificación de comercialización	- Dosis (según peso corporal): 8 mg/kg (no menos de 480 mg). Ajuste de dosis si alteración de enzimas hepáticas, bajo recuento absoluto de neutrófilos o plaquetas - Vía: perfusión iv - Frecuencia: cada 4 semanas	NO APROBADA ACTUALMENTE POR LA AEM COMO INDICACIÓN PARA LAS ESA	- Alergia al principio activo o excipientes - Infecciones graves y activas	- Muy frecuentes: infección respiratoria superior - Frecuentes: hipercolesterolemia, herpes, elevación de transaminasas, HTA, neutropenia - Poco frecuentes: hipertrigliceridemia, elevación de bilirrubina total	ROACTEMRA®, vial 20 mg

*Los datos de la presente tabla están obtenidos de la ficha técnica de la Agencia Española del Medicamento (AEM).

†**Eventos adversos:** Muy frecuentes (al menos 1 de cada 10 pacientes); frecuentes (al menos 1 de cada 100 pacientes); poco frecuentes (al menos 1 de cada 1.000 y menos de 1 de cada 100); raros (al menos 1 de cada 10.000 y menos de 1 de cada 1.000 pacientes).

Abreviaturas: TNF=factor de necrosis tumoral; EA=espondilitis anquilosante; ESP=espondiloartritis; Aps=artritis psoriásica; FAME=fármacos modificadores de la enfermedad; MTX=metrotexato; LES=lupus eritematoso sistémico; TBC=tuberculosis; IC=insuficiencia cardiaca; ICC=insuficiencia cardiaca congestiva; NYHA=New York Heart Association; Kg=kilogramo; mg=miligramo; iv=intravenoso; FAME=fármaco modificador de la enfermedad; HTA=hipertensión arterial.

Tabla 47. Actuaciones y monitorización de las terapias biológicas en pacientes con espondiloartritis (EsA).

PRINCIPIO ACTIVO	PRE-TRATAMIENTO	DURANTE EL TRATAMIENTO	SUSPENSIÓN DEL TRATAMIENTO
ANTI-TNFα Adalimumab Etanercept Infliximab	a) Aspectos clínicos - Descartar: infección activa (incluyendo TBC), cáncer, IC, citopenia, enfermedad desmielinizante, comorbilidad relevante - Descartar contactos recientes con pacientes con TBC - Desaconsejar embarazo b) Pruebas complementarias: - Hemograma - Serología VHB, VHC - Rx de tórax - Mantoux y Booster c) Otras actuaciones: - Vacuna antineumocócica y de la gripe - Valorar vacuna VHB - Evitar vacunas con gérmenes atenuados o vivos	a) Aspectos clínicos - Aparición de Infecciones (incluyendo TBC), citopenia grave proceso desmielinizante, neuritis óptica, cáncer - Aparición o empeoramiento de IC b) Pruebas complementarias: - Hemograma y bioquímica general <ul style="list-style-type: none"> • mensual durante los 3 primeros meses, posteriormente cada 3-4 meses c) Otras actuaciones: - En función de la evolución del paciente	- Aparición de cáncer, proceso desmielinizante o neuritis óptica, citopenia grave u otros eventos graves relacionados con el fármaco - Suspensión temporal si infección o cirugía mayor electiva en periodo perioperatorio - Valorar si embarazo o lactancia
ANAKINRA (Sin indicación en ficha técnica actualmente)	a) Aspectos clínicos - Descartar: infección activa (incluyendo TBC), cáncer, IC, citopenia, enfermedad desmielinizante, comorbilidad relevante - Descartar contactos recientes con pacientes con TBC - Desaconsejar embarazo b) Pruebas complementarias: - Hemograma - Serología VHB, VHC - Rx de tórax - Mantoux y Booster c) Otras actuaciones: - Vacuna antineumocócica y de la gripe - Valorar vacuna VHB - Evitar vacunas con gérmenes atenuados o vivos	a) Aspectos clínicos - Aparición de Infecciones (incluyendo TBC), IC, citopenia grave proceso desmielinizante, neuritis óptica, cáncer b) Pruebas complementarias: - Hemograma y bioquímica general <ul style="list-style-type: none"> • mensual durante los 3 primeros meses, posteriormente cada 3-4 meses c) Otras actuaciones: - En función de la evolución del paciente	- Aparición de cáncer, proceso desmielinizante o neuritis óptica, citopenia grave u otros eventos graves relacionados con el fármaco - Suspensión temporal si infección o cirugía mayor electiva en periodo perioperatorio - Valorar si embarazo o lactancia
ABATACEPT (Sin indicación en ficha técnica actualmente)	a) Aspectos clínicos - Descartar: infección activa (incluyendo TBC), cáncer, IC, citopenia, enfermedad desmielinizante, comorbilidad relevante - Descartar contactos recientes con pacientes con TBC - Desaconsejar embarazo b) Pruebas complementarias: - Hemograma	a) Aspectos clínicos - Aparición de Infecciones (incluyendo TBC), IC, citopenia grave proceso desmielinizante, neuritis óptica, cáncer - Aparición o empeoramiento de función respiratoria en pacientes con EPOC previa b) Pruebas complementarias: - Hemograma y bioquímica general	- Aparición de cáncer, proceso desmielinizante o neuritis óptica, citopenia grave u otros eventos graves relacionados con el fármaco - Suspensión temporal si infección o cirugía mayor electiva en periodo perioperatorio - Valorar si embarazo o lactancia

	<ul style="list-style-type: none"> - Serología VHB, VHC - Rx de tórax - Mantoux y Booster <p>c) Otras actuaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vacuna antineumocócica y de la gripe - Valorar vacuna VHB - Evitar vacunas con gérmenes atenuados o vivos 	<ul style="list-style-type: none"> • mensual durante los 3 primeros meses, posteriormente cada 3-4 meses <p>c) Otras actuaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - En función de la evolución del paciente 	
RITUXIMAB (Sin indicación en ficha técnica actualmente)	<p>a) Aspectos clínicos</p> <ul style="list-style-type: none"> - Descartar: infección activa (incluyendo TBC), cáncer, IC, citopenia, enfermedad desmielinizante, comorbilidad relevante - Descartar contactos recientes con pacientes con TBC - Desaconsejar embarazo <p>b) Pruebas complementarias:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hemograma - Serología VHB, VHC - Niveles de inmunoglobulinas - Rx de tórax - Mantoux y Booster <p>c) Otras actuaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vacuna antineumocócica y de la gripe - Valorar vacuna VHB - Evitar vacunas con gérmenes atenuados o vivos 	<p>a) Aspectos clínicos</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aparición de Infecciones (incluyendo TBC), IC, citopenia grave proceso desmielinizante, neuritis óptica, cáncer <p>b) Pruebas complementarias:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hemograma y bioquímica general con perfil lipídico • mensual durante los 3 primeros meses, posteriormente cada 3-4 meses <p>c) Otras actuaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - En función de la evolución del paciente 	<ul style="list-style-type: none"> - Aparición de cáncer, proceso desmielinizante o neuritis óptica, citopenia grave u otros eventos graves relacionados con el fármaco - Suspensión temporal si infección o cirugía mayor electiva en periodo perioperatorio - Valorar si embarazo o lactancia
TOCILIZUMAB (Sin indicación en ficha técnica actualmente)	<p>a) Aspectos clínicos</p> <ul style="list-style-type: none"> - Descartar: infección activa (incluyendo TBC), cáncer, IC, citopenia, enfermedad desmielinizante, comorbilidad relevante - Descartar contactos recientes con pacientes con TBC - Desaconsejar embarazo <p>b) Pruebas complementarias:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hemograma - Serología VHB, VHC - Rx de tórax - Mantoux y Booster <p>c) Otras actuaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vacuna antineumocócica y de la gripe - Valorar vacuna VHB - Evitar vacunas con gérmenes atenuados o vivos 	<p>a) Aspectos clínicos</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aparición de Infecciones (incluyendo TBC), IC, citopenia grave proceso desmielinizante, neuritis óptica, cáncer <p>b) Pruebas complementarias:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hemograma y bioquímica general con perfil lipídico • mensual durante los 3 primeros meses, posteriormente cada 3-4 meses <p>c) Otras actuaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - En función de la evolución del paciente 	<ul style="list-style-type: none"> - Aparición de cáncer, proceso desmielinizante o neuritis óptica, citopenia grave u otros eventos graves relacionados con el fármaco - Suspensión temporal si infección o cirugía mayor electiva en periodo perioperatorio - Valorar si embarazo o lactancia

Abreviaturas: IC=insuficiencia cardiaca; RX=radiografía simple; VHB=virus hepatitis B; VHC=virus de hepatitis C; TBC=tuberculosis; EPOC=enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

5.7. Tratamiento del dolor

Recomendación 73. El control del dolor es fundamental desde el inicio de los síntomas en las EsA, para lo que los AINE son el tratamiento de elección [1b, A, 83%]. Se pueden utilizar analgésicos si la respuesta a AINE es insuficiente o existe intolerancia o contraindicación [5, D, 83%].

El control del dolor es uno de los objetivos del tratamiento en las EsA. En general el dolor suele tener buena respuesta a los AINE[13, 39, 165-170], aunque cuando la respuesta a estos fármacos es insuficiente, pueden asociarse fármacos analgésicos. Hay que tener en consideración que los analgésicos no controlan la inflamación por lo que en general no pueden reemplazar a los AINE. También debe valorarse el tratamiento con analgésico en aquellos pacientes con dolor que presenten intolerancia, contraindicación, y/o efectos adversos a los AINE.

Recomendación 74. En las EsA se considera al paracetamol a dosis de hasta 3-4 gr/día como el analgésico de elección [5, D, 68,3%].

El analgésico de elección es el paracetamol por vía oral a una dosis de hasta 3-4 gr/día. Otros tratamientos analgésicos que pueden ser útiles en el control del dolor son el tramadol, la oxicodeina y los parches de fentanilo[537-541]. Aunque estos tratamientos han demostrado su eficacia en diversas patologías musculoesqueléticas como la artrosis, el dolor lumbar y la AR, no existen series amplias que demuestren la eficacia analgésica de estos tratamientos en pacientes con EsA.

Una situación especial es la asociación de una fibromialgia secundaria, ya que en estos pacientes la valoración del dolor es más difícil y con frecuencia precisan la asociación de otros tratamientos como la pregabalina, gabapentina, amitriptilina y otros inhibidores de la captación de serotonina.

En pacientes seleccionados, como aquellos con dolor refractario que se acompaña de discapacidad y evidencia de daño estructural grave, el tratamiento quirúrgico (artroplastia de cadera, osteotomía vertebral, etc.) se debe considerar ([capítulo “Otros tratamientos”](#)).

Otras medidas no farmacológicas que pueden ayudar en el control del dolor son la fisioterapia, ejercicios aeróbicos y de estiramiento, yoga, terapia ocupacional o terapia cognitiva ([capítulo “Otros tratamientos”](#)).

5.8. Tratamiento de las EsA en situaciones especiales

Pacientes ancianos

Recomendación 75. En pacientes ancianos con EsA y a la hora de tomar decisiones terapéuticas, se deben de tener muy presentes los cambios en la farmacocinética y farmacodinamia propios de la edad [5, D, 91,4%].

Previo a comentar aspectos más concretos del uso de fármacos en pacientes ancianos, conviene recordar ciertos aspectos de la **farmacocinética** en estos pacientes, que deberemos tener muy presentes.

Los elementos que componen la farmacocinética son la absorción, distribución, metabolismo y la eliminación[542].

Primeramente, aunque la absorción no se altera con la edad, sí puede haber un retraso de esta por disminución del riego vascular intestinal, lo que puede hacer que el efecto terapéutico aparezca más tarde.

En el anciano, existe una disminución de la masa muscular y el contenido total de agua, así como un aumento del tejido adiposo, lo que hace que la distribución de los fármacos cambie completamente. Por ello, los fármacos hidrosolubles tienen un menor volumen de distribución pudiéndose producir picos elevados de concentración plasmática. Y, por el contrario, los fármacos liposolubles están más ampliamente distribuidos, lo que puede suponer una eliminación más lenta.

El metabolismo no está sistemáticamente alterado por la edad, pero sí que está disminuido el volumen total de tejido hepático lo que puede aumentar la concentración plasmática de numerosos fármacos.

Por último, dada la alta incidencia de trastornos y disfunción renal, su eliminación por este sistema de muchos fármacos se encuentra disminuida en este grupo de pacientes.

Evidentemente todos estos cambios en la farmacocinética hacen que la farmacodinamia en el anciano también cambie, que junto con la no inusual polimedicación asociada en estos pacientes[543], se precise un mayor control de los posibles eventos adversos que se pueden producir en los ancianos, que pasamos a comentar.

Otro aspecto importante en el anciano es la **monitorización de la función renal y hepática**.

Recomendación 76. En los ancianos con EsA se recomienda una estricta monitorización de la función renal y hepática, y un ajuste de dosis de fármacos que se eliminan por estas vías [5, D, 91,4%].

Por otro lado, el envejecimiento se puede acompañar de alteraciones de varios órganos, entre los que se encuentran los encargados de metabolizar y excretar los distintos fármacos, principalmente hígado y riñón[544]. Incluso en ausencia de enfermedad renal, el aclaramiento renal en individuos ancianos se encuentra disminuido entre un 35-50%. Pero además, los ancianos tienen disminución de la masa muscular, lo que produce una reducción en la producción de creatinina. Por tanto, un individuo anciano puede tener un valor normal de creatinina aunque exista una alteración de su aclaramiento.

Esto, unido a lo previamente descrito, implica diferencias en la farmacodinamia de un gran número de fármacos usados en pacientes ancianos con respecto a individuos jóvenes[544, 545], que puede ser un factor que explique al menos en parte la gran variabilidad de respuesta al mismo fármaco entre distintos individuos en los ancianos[545].

Por todo ello, además de realizar una estricta monitorización de la función renal y hepática, se debe realizar un ajuste en la dosis de aquellos fármacos que se eliminan por vía renal, de forma similar a la que se usa en pacientes con insuficiencia renal (disminución de la dosis y/o alargamiento de los intervalos entre las dosis).

Los **eventos adversos** a fármacos han sido consideradas tradicionalmente más frecuentes en individuos ancianos[546], aunque se dispone de escasa información sobre la mayoría de los fármacos en este grupo de edad, incluyendo aquellos que se usan en los pacientes con EsA. La ausencia de datos se debe en gran parte a la frecuente exclusión de grupos de edad extremos en los ensayos clínicos. Por esta razón, no es rara la aparición de efectos secundarios “inesperados” en ancianos, una vez que se generaliza el uso de los fármacos[544].

Recomendación 77. En los ancianos con EsA y tratamientos inmunosupresores se monitorizará de forma especialmente estricta la posible aparición de eventos adversos y la interacción con sus fármacos habituales [5, D, 85,7%].

Los FAME y otros inmunosupresores parecen presentar un perfil de eficacia muy similar a la de individuos jóvenes y aunque en relación con la seguridad aún por determinar correctamente, teniendo en cuenta las consideraciones antes mencionadas, en los ancianos se debe monitorizar de una forma más estrecha la posibilidad de toxicidad farmacológica[543].

Por otro lado, los pacientes ancianos suelen padecer más de una enfermedad y necesitan tratamiento farmacológico múltiple. Esto implica un aumento de la probabilidad de interacciones medicamentosas y contribuye a un mayor número de eventos adversos[547]. También señalar que en pacientes ancianos la utilización de múltiples fármacos suele acompañarse de una falta del cumplimiento terapéutico estimada en un 10%[545].

Recomendación 78. En los ancianos con EsA y tratamiento con terapias biológicas se recomienda una estricta monitorización de los posibles eventos adversos relacionados, con especial atención a las infecciones, neoplasias e insuficiencia cardiaca [4, C, 88,6%]. También se recomienda seguir las mismas indicaciones referentes a la vacunación que para la población adulta joven [4, C, 88,6%].

Por otro lado, el sistema inmune en los ancianos se encuentra comprometido[548, 549], por lo que los tratamientos inmunosupresores como las terapias biológicas pueden aumentar el riesgo de infección grave y neoplasia, entre otros.

Aunque a este respecto, se disponen de datos retrospectivos del uso de un inmunosupresor potente (ETN) en pacientes con EsA, que no muestran en ancianos un aumento de eventos adversos graves cuando se comparan con la población joven, hay que tomar estos datos con cautela, ya que este estudio no se diseñó específicamente para tal fin[550].

En cuanto a las infecciones, los anti-TNF α se han asociado a reactivación de infecciones bacterianas y fúngicas, ya comunes en los ancianos, aunque todavía está por valorar qué ocurre con infecciones virales crónicas como el herpes zoster, que también es un problema común en la población anciana.

El riesgo de cáncer aumentado en el paciente anciano, y un número no despreciable de ancianos presenta una historia de neoplasia previa, hecho que debe ser tomado muy en consideración a la hora de indicar agentes biológicos, por su potencial efecto tumoral.

Además, el uso de agentes anti-TNF α puede empeorar la insuficiencia cardiaca, que es bien sabido es más prevalente en población anciana[551], lo que hace que se deba vigilar con especial cuidado.

Por otro lado, la respuesta a las vacunas, que se ha visto más mermada en el anciano[552], podría verse alterada por el uso de terapias biológicas. Sin embargo, aunque no se disponen de muchos datos, al menos en un estudio la respuesta a la vacuna neumocócica en pacientes con terapia anti-TNF α , fue similar en pacientes mayores de 60 años (con AR) en comparación con los menores de 30[553].

Embarazo, lactancia y fertilidad

Embarazo y lactancia

Recomendación 79. Los pacientes en edad fértil (tanto hombres como mujeres) deben ser informados de los posibles efectos de las EsA en relación a la fertilidad, embarazo, y lactancia, y muy especialmente del efecto de sus tratamientos farmacológicos en estas áreas [5, D, 90%].

Las EsA no parece en general que interfieran negativamente sobre la fertilidad, embarazo, feto o la lactancia[554-557]. Tampoco se ha descrito incremento (en relación con gestantes sanas), de partos prematuros o preeclampsia, estimándose que en torno al 85-90% de las pacientes con EsA tienen partos a término[554-556, 558]. Pero por otro lado, se ha constatado que en las pacientes con EA está aumentada la práctica de cesáreas, muchas veces motivadas por la propia enfermedad[554, 558].

Sin embargo, el tratamiento con algunos FAME sí que puede tener consecuencias muy negativas sobre el embarazo, el feto y/o la lactancia. Por ello, las pacientes con EsA en edad fértil deben conocer este riesgo para poder actuar en consecuencia.

En cuanto a los cambios en la actividad de la enfermedad durante el embarazo, en la **EA** se ha comunicado entre el 30-55% de las pacientes no sufren cambios significativos en la misma[559, 560], mientras que en torno al 24-33% empeora, siendo este más frecuente en el segundo trimestre[554, 558, 561]. En cuanto a las remisiones, el porcentaje descrito varía, desde ninguna hasta un 31% de las pacientes[560, 561]. La mejoría se ha constatado hasta en un 25% de las pacientes, mayor en el tercer trimestre[561], y parece estar asociada a la presencia de artritis periférica, psoriasis, EII, sexo femenino del feto, VSG y niveles IgA elevados[554, 557, 559]. Más de la mitad de las pacientes pueden experimentar un brote de la enfermedad en los 6 primeros meses postparto, especialmente aquellas con actividad en el momento de la concepción, pero que no parece depender de la lactancia ni de la reaparición de la menstruación [554, 557]. También, y aunque el desarrollo fetal y neonatológico es normal en la mayoría de los casos[560], se ha descrito que los hijos de madres con EA tienen un riesgo ligeramente elevado de desarrollar una EsA a lo largo de su vida[558].

En las pacientes con **Aps**, la afectación articular puede mejorar durante el 1º trimestre y entre 50-80% alcanzan la remisión a lo largo del embarazo[555, 562, 563], pero la afectación cutánea no suele variar durante la gestación[555, 564]. A los 3 meses del parto, hasta un 70% de las pacientes pueden presentar una recidiva de la enfermedad[562]. Al igual que en la EA, el feto y neonato no se ven afectados en la mayoría de los casos[562].

Sin embargo, actualmente no disponemos de datos sobre el efecto de otras formas de EsA en el embarazo y la lactancia.

En la [tabla 48](#) se resume la información referente al uso de los diferentes fármacos en el embarazo y la lactancia, así como las recomendaciones al respecto.

Recomendación 80. En pacientes con EsA durante el embarazo se recomienda utilizar AINE de forma controlada y en casos justificados, en los que se suspenderán 6-8 semanas antes del parto y su toma coincidirá con la toma de leche materna en la lactancia [4, C, 85,7%].

En relación con los **AINE**, dado que la información proveniente de las EsA es escasa, las recomendaciones sobre su uso durante el embarazo y lactancia se van a extraer junto con los datos provenientes estudios que incluyen todo tipo de embarazadas, que a continuación procedemos a describir.

Primeramente, indicar que los AINE en humanos no incrementan el riesgo de malformaciones fetales con su administración durante el primer trimestre de gestación (descrito para el naproxeno, indometacina, ibuprofeno, ketoprofeno, piroxicam, dosis bajas de aspirina). El diclofenaco se ha mostrado teratogénico en estudios animales pero no hay datos concluyentes en humanos[565].

En el último trimestre, sin embargo, se han descrito casos de cierre precoz del ductus arterioso con la mayoría de AINE[566, 567], siendo muy raros por debajo de la semana 32 de gestación[565]. En la mayoría de los casos, el cierre del ductus, se resuelve a las 24-48 horas tras la suspensión del AINE[568].

La exposición antenatal a AINE puede empeorar la función renal fetal, producir hipertensión pulmonar primaria y también se han visto casos de oligoamnios después del tratamiento materno con con diversos AINES[569-573], este último se normaliza a las 48 horas de la discontinuación del mismo[574]. La mayoría de estos datos provienen de gestantes al final del embarazo.

Existe también riesgo de trastornos de la homeostasis como hemorragia fetal y sangrado postparto por su efecto antiagregante[575]. A este respecto, conviene recordar que la prematuridad y el bajo peso al nacer se asocia con complicaciones como la hemorragia fetal que aparecen independientemente de que exista o no una exposición previa a AINE[565].

En la lactancia, los AINE se excretan en muy pequeña cantidad en la leche materna, que, en la mayoría de los estudios, no excede un 2% de la dosis materna plasmática[576]. Pero los AINE potencialmente pueden aumentar en los recién nacidos el riesgo de ictericia y Kernicterus al desplazar a la bilirrubina, por lo que la toma del AINE debe coincidir con la de la toma del lactante[565].

Por estos motivos, es preferible evitar los AINE en el último trimestre. En los casos donde, a sean necesarios, se usarán AINE de vida media corta (ibuprofeno o ketoprofeno) y deben suspenderse 6-8 semanas antes del parto, preferiblemente en la semana 32[577]. Así mismo, en la lactancia, la toma del AINE deberá coincidir con la de la toma del lactante.

Los **coxibs** tienen potencialmente los mismo efectos que los AINE no selectivos, aunque la evidencia publicada en este campo es mucho más limitada. Se ha demostrado que celecoxib es teratogénico en estudios animales, pero el riesgo en humanos es desconocido, por lo que no puede excluirse. También en estudios animales se ha observado que el celecoxib produce cierre precoz del ductus arterioso[578]. En cuanto a la lactancia, se disponen de pocos datos por lo que actualmente no recomiendan su uso durante la misma.

Recomendación 81. En pacientes con EsA durante el embarazo se recomienda utilizar los GC en casos justificados (preferible prednisona, (metil)prednisolona, cortisona o hidrocortisona), de forma controlada, evitando dosis altas (especialmente el 1º trimestre), y utilizando una pauta de estrés en el parto [4, C, 86,6%]. En la lactancia si se requieren dosis altas de GC, se sugieren amamantar 4 horas después de la última dosis [4, C, 86,6%].

En cuanto al tratamiento con **GC**, es importante recordar que algunos como la prednisona o (metil)prednisolona apenas atraviesan la barrera placentaria[579], mientras que con otros como la dexametasona y betametasona sucede lo contrario[580].

Por un lado no se han descrito efectos teratogénicos mayores con estos fármacos durante el primer trimestre[581, 582]. Sí que se pueden asociar a otros efectos tóxicos dependientes del tipo, dosis, y tiempo de uso del GC.

Existe controversia en cuanto a la posible asociación con el desarrollo de paladar hendido en el primer trimestre. Algunos autores consideran que son casos aislados sin relación clara con estos fármacos[582], mientras que otros sugieren que los GC a dosis medias/altas en el primer trimestre pueden asociarse a hendiduras orales[583].

Tampoco queda claro su posible asociación con el bajo peso al nacer[584, 585]. También existe algún caso descrito de parto pretérmino[586], insuficiencia adrenal[587] y catarata congénita subcapsular[588]. Por otro lado no se ha visto que su uso se asocie a infecciones perinatales[589].

Recordar que el uso de prednisona a dosis de 5-10 mg/día o mayores durante el embarazo de forma prolongada, puede incrementar en la embarazada el riesgo de intolerancia a la glucosa, hipertensión, retención de líquidos, osteoporosis, infecciones, etc.[577].

Los GC se excretan en la leche materna, aunque la prednisona se excreta en mínimas cantidades. No se ha publicado ningún caso de daño en el neonato, pero tratamientos prolongados con dosis elevadas potencialmente pueden afectar a la función adrenal del lactante, por lo que sólo se recomienda su uso en la lactancia en casos de clara necesidad.

Durante el embarazo, si es necesario utilizar un GC se usará prednisona, (metil)prednisolona, cortisona o hidrocortisona. Se evitarán la dexametasona y la betametasona (salvo otra indicación diferente al tratamiento de la EsA). Se recomienda evitar dosis altas en el primer trimestre. Si la paciente necesita una dosis crónica de GC durante el embarazo, es necesario administrar calcio y vitamina D. Aquellas mujeres que en los seis meses previos al parto han recibido dosis de prednisona por encima de 20 mg/día durante más de tres semanas, deben recibir dosis de estrés de hidrocortisona (50-75 mg) o 10-15 mg de metilprednisolona

intravenosa en el momento del parto[577, 590]. Durante la lactancia, si se requieren dosis altas de GC, se sugieren amamantar 4 horas después de la última dosis[591].

Recomendación 82. La talidomida está contraindicada en pacientes con EsA durante el embarazo [2b, B, 95,7%] y no se recomienda su uso en la lactancia [5, D, 95,7%].

La **talidomida** está totalmente contraindicada durante el embarazo por sus conocidos efectos teratogénicos[592]. Se desconoce si se excreta en la leche materna, por ello no se recomienda durante la lactancia.

Recomendación 83. En pacientes con EsA se recomienda valorar individualmente el uso de pamidronato durante el embarazo y la lactancia, reservándolo para aquellos casos en los que el beneficio de la terapia supera claramente los posibles efectos tóxicos [4, C, 74,3%].

Respecto al uso de **pamidronato** en el embarazo, en estudios animales origina toxicidad embrio-fetal no teratogénica ósea. En humanos, hay series de casos aislados, donde la administración de pamidronato durante la gestación no produjo toxicidad fetal ni problemas para la madre. Sólo 2 casos detectaron una alteración transitoria y no grave del calcio en 2 recién nacidos. Otros casos ha mostrado que niveles indetectables en la madre puede alterar los niveles de calcio en el recién nacido[593-595]. Hay un caso descrito en el que los niveles del pamidronato en leche materna humana fueron indetectables y el niño se desarrolló sin problemas[596]. Debido a la falta de estudios controlados hasta el momento, se recomienda el uso de pamidronato en mujeres gestantes y lactancia en aquellos casos en los que el beneficio de la terapia supera claramente los posibles efectos tóxicos.

El uso de **FAME y terapias biológicas** durante el embarazo y la lactancia se describe a continuación. Si se trata de una forma especialmente agresiva, es preferible no suspenderlos (salvo que se haya demostrado efectos sobre el embrión, feto o lactante), y dejarlo a la mínima dosis efectiva. La retirada total del fármaco podría provocar una recurrencia de la enfermedad durante el embarazo y un peor pronóstico tanto para la madre como para el feto. En el resto de casos se decidirá en función de la relación riesgo/beneficio.

Recomendación 84. En pacientes con EsA se recomienda valorar individualmente el uso de antipalúdicos (preferible hidroxicloroquina, y dosis habitualmente utilizadas en reumatología) durante el embarazo y la lactancia, reservándolo para aquellos casos en los que el beneficio de la terapia supera claramente los posibles efectos tóxicos [3b, B, 65,7%].

La **cloroquina e hidroxicloroquina** no han mostrado teratogeneidad ni toxicidad fetal importante en humanos a las dosis habitualmente utilizadas en reumatología. Sólo existe algún caso de malformación/toxicidad aislado en mujeres que tomaban la cloroquina a dosis más elevadas[597-603]. La hidroxicloroquina se excreta en la leche materna en una cantidad muy pequeña[604], y no se han visto problemas asociados en el lactante[605].

Recomendación 85. El MTX está contraindicado en pacientes con EsA durante el embarazo y lactancia [2b, B, 97,1%], y se deben usar medidas anticonceptivas durante el tratamiento tanto en hombres como mujeres y suspenderlo 3-4 meses antes de la concepción [4, C, 97,1%].

El **MTX** está totalmente contraindicado en el embarazo por ser teratogénico. Puede producir múltiples malformidades congénitas como paladar hendido, hidrocefalia, anencefalia, meningomielopatía, estenosis congénita de los huesos largos tubulares, anomalías faciales y retraso de la osificación incluso a dosis bajas[606, 607]. Por ello se deben usar medidas anticonceptivas durante el tratamiento tanto en hombres como mujeres y suspenderlo 3-4 meses antes de la concepción[608]. Se ha detectado la presencia de metotrexato en la leche humana, por lo que también está contraindicado durante la lactancia[609].

Recomendación 86. En pacientes con EsA se recomienda valorar individualmente el uso de CsA durante el embarazo, reservándolo para aquellos casos en los que el beneficio de la terapia supera claramente los posibles efectos tóxicos [2b, B, 68,6%]. No se recomienda su uso durante la lactancia [4, C, 68,6%].

Diversos estudios (incluyendo un metaanálisis y un registro de trasplantes), han puesto de manifiesto que la **CsA** se asocia a mayor número de malformaciones congénitas[610, 611]. Un estudio sugirió la posibilidad de trastorno en el desarrollo de los linfocitos B, T y NK en lactantes de madres con CsA[612], pero un registro de trasplantes no ha evidenciado que los niños tengan problemas de salud relacionados[610]. La CsA pasa a la leche materna, y en un caso se detectaron niveles terapéuticos en un recién nacido[587], pero hay también casos en los que no hubo problemas durante la lactancia[610, 613]. Por todo ello, la CsA puede utilizarse durante el embarazo cuando el beneficio potencial para la madre realmente justifique el riesgo potencial para el feto, y no se recomienda su uso durante la lactancia.

Recomendación 87. En pacientes con EsA se recomienda valorar individualmente el uso de micofenolato de mofetilo durante el embarazo, reservándolo para aquellos casos en los que el beneficio de la terapia supera claramente los posibles efectos tóxicos [2b, B, 47,1%], en los que se suspenderá el tratamiento 6 semanas antes de la concepción [5, D, 47,1%]. No se recomienda su uso durante la lactancia [4, C, 47,1%].

En mujeres embarazadas tratadas con **micofenolato de mofetilo**, se han notificado casos de malformaciones congénitas, incluyendo paladar hendido, labio leporino, carencia del oído externo/medio o con anomalía en la formación y anomalías de las extremidades, corazón, esófago y riñones[614]. Por ello el micofenolato de mofetilo durante el embarazo, queda reservado sólo para aquellos casos en los que no haya disponible un tratamiento alternativo más adecuado, y se recomienda suspender el tratamiento 6 semanas antes de la concepción[615]. Además se excreta en la leche, por lo que no se recomienda durante la lactancia[587, 615].

Recomendación 88. En pacientes con EsA durante el embarazo y lactancia se recomienda utilizar SSZ (dosis ≤ 2 gr/día) de forma controlada y en casos justificados [2b, B, 80%], así como suspenderla durante un ciclo menstrual completo en las mujeres previo a la concepción (si no se considera necesaria durante el embarazo), y 2-3 meses antes de la concepción en varones [5, D, 80%].

En relación con la **SSZ**, no se ha observado que esta aumente la morbi-mortalidad fetal por lo que se ha considerado segura durante el embarazo[616] (Mogadam, 1981)[617]. Además, la cantidad de SSZ que se excreta en la leche es pequeña, por lo que también parece segura

durante la lactancia[618], aunque existe un caso publicado de diarrea hemorrágica por lo que la American Academy of Pediatrics recomienda usarla con precaución[619]. Igualmente se recomiendan suplementos de ácido fólico durante el tratamiento y que la dosis de SSZ no exceda los 2 gr/día[620]. Si la SSZ no se considera esencial durante el embarazo, se recomienda suspenderla durante un ciclo menstrual completo previo a la concepción.

Recomendación 89. En pacientes con EsA la LEF está contraindicada durante el embarazo y la lactancia, así como instaurar medidas de anticoncepción (en hombres y mujeres) antes de iniciar el tratamiento, y, en caso de embarazo y/o o si un varón desea tener hijos, se recomienda su suspensión inmediata e iniciar tratamiento con colestiramina 8 gr 3 veces al día durante 11 días, hasta alcanzar unos niveles plasmáticos de LEF <0,02 mg/l en 2 determinaciones en un intervalo de 2 semanas tras lo que se debe esperar 3 meses antes de la concepción [5, D, 90%].

En estudios animales la LEF tiene graves efectos teratógenos[621], y aunque su seguridad en humanos no está suficientemente documentada, la LEF está contraindicada en el embarazo. También se recomienda instaurar medidas de anticoncepción antes de iniciar el tratamiento, tanto en mujeres como hombres. Si se produce un embarazo y/o un varón desea tener hijos, se recomienda la suspensión inmediata de la medicación e instaurar tratamiento con colestiramina 8 gr 3 veces al día durante 11 días, hasta comprobar que los niveles plasmáticos de LEF sean inferiores a 0,02 mg/l en 2 determinaciones seriadas en un intervalo de 2 semanas. Después se debe esperar 3 meses antes de la concepción. En la lactancia, no existen datos en humanos, pero dado que potencialmente puede producir graves trastornos en el lactante se desaconseja su uso en la misma.

Recomendación 90. En pacientes con EsA las sales de oro no se recomiendan durante el embarazo y la lactancia [4, C, 88,3%].

En cuanto al uso de **sales de oro**, actualmente no están recomendadas ni en el embarazo ni lactancia. Sin embargo, algunas series de casos de uso de las sales de oro en el embarazo no produjeron malformaciones fetales ni otros problemas en los fetos y recién nacidos[622, 623].

Recomendación 91. La D-Penicilamida está contraindicada en pacientes con EsA durante el embarazo y lactancia [4, C, 92,9%].

Señalar que aunque no se dispone de mucha información sobre el uso de la **D-Penicilamida** en el embarazo, hay series de casos que muestran fetos con malformaciones del tejido conectivo[624-627], por lo que, en el caso de las enfermedades reumáticas, los expertos consideran que el beneficio que se puede obtener no supera los riesgos potenciales de la medicación[628]. A no haber suficiente información ni animal ni humana, y en base a lo previo, también se contraindica durante la lactancia.

Recomendación 92. En pacientes con EsA se recomienda valorar individualmente el uso de AZA durante el embarazo, reservándolo para aquellos casos en los que el beneficio de la terapia supera claramente los posibles efectos tóxicos [4, C, 78,6%]. No se recomienda su uso durante la lactancia [4, C, 78,6%].

En el caso de la **AZA**, en el embarazo, existen casos esporádicos de malformaciones aunque serían necesarios estudios más concluyentes para establecer una posible asociación, ya que hay cohortes que indican lo contrario[629]. También se han descrito casos de retraso del crecimiento intrauterino, leucopenia neonatal, linfopenia, hipogamaglobulinemia, inmunosupresión, infección por citomegalovirus y otros gram negativos[630-633]. La AZA se excreta a la leche materna, y no está recomendado su uso durante la lactancia[615].

Recomendación 93. En pacientes con EsA se recomienda valorar individualmente el uso de ciclofosfamida durante el embarazo, evitándola en el 1º trimestre y reservándolo para aquellos casos en los que el beneficio de la terapia supera claramente los posibles efectos tóxicos [2b, B, 70%]. No se recomienda su uso durante la lactancia [4, C, 70%].

Por otro lado, en el caso de la **ciclofosfamida**, se ha estimado que la incidencia de malformaciones congénitas ronda el 20%, incluyendo anomalías faciales, musculoesqueléticas, y de órganos[582, 634-636]. Así mismo, se han descrito casos de retraso en el crecimiento intrauterino y pancitopenia, y además, parece que la toxicidad fetal es mayor durante el 1º trimestre[636-638]. Por último, al excretarse en la leche materna se desaconseja su uso durante la lactancia[639].

Recomendación 94. En pacientes con EsA se recomienda valorar individualmente el uso de la terapia biológica durante el embarazo reservándolo para aquellos casos en los que el beneficio de la terapia supera claramente los posibles efectos tóxicos [2a, B, 78,6%]. No se recomienda su uso durante la lactancia [2b, B, 78,6%].

En relación con el uso de los **anti-TNF α** durante el embarazo, una reciente revisión sistemática[640] (hasta Octubre 2008) de los casos publicados en relación con los 3 fármacos (IFX, ETN y ADA), no ha constatado que exista una mayor riesgo de malformaciones congénitas ni abortos (en comparación con lo esperado en la población general). Pero por otro lado, en otra reciente revisión, al comparar los datos procedentes de la base de datos de la FDA (U.S. Federal Drug Administration)[641], con una cohorte histórica, se objetivó un mayor porcentaje de malformaciones congénitas que forman parte del síndrome de VACTERL en las pacientes que tomaron inhibidores del TNF- α . Sin embargo, dadas las limitaciones metodológicas propias de muchas cohortes históricas, son necesarios más estudios epidemiológicos de calidad para dilucidar este tema.

El IFX y ETN se excretan en leche materna, pero no se disponen de datos con el ADA, por lo que hasta que no se tenga más información al respecto no se recomienda el uso de ant TNF- α durante la lactancia materna.

Los ensayos en animales con **anakinra** no muestran efectos nocivos, directos o indirectos, sobre el embarazo, desarrollo embrio-fetal, parto o el desarrollo post-natal, pero no se dispone de información en humanos al igual que durante la lactancia, por lo que actualmente no se recomienda su uso en estos periodos[642].

Siguiendo con el **RTX**, existen series de casos en los que no se han detectado malformaciones ni aumento en la tasa de abortos. Sí que se han detectado niveles bajos o indetectables de células B (CD19+) en el recién nacido, que se normalizaron a los 3-6 meses. También hay

varios casos de granulocitopenia y linfopenia[577]. Pero a pesar de todo ello, no hay constancia de infecciones graves y la inmunización en estos niños resultó efectiva. Todo ello hace que la valoración del uso de RTX en el embarazo se haga de forma individualizada[640]. Finalmente, no hay datos suficientes en cuanto a su uso en la lactancia, por lo que se de momento no se recomienda durante la misma.

En estudios animales dosis altas de **ABA** no han mostrado efecto teratogénico pero sí el desarrollo de ciertos trastornos inmunes. Sin embargo, no disponemos de estudios en humanos, al igual que en relación con la lactancia, por lo que no se recomienda su uso sistemático en el embarazo, y se prefiere evitarlo en la lactancia.

El **tocilizumab** en estudios en animales ha mostrado un aumento del riesgo de aborto espontáneo y muerte embrio-fetal a dosis altas, pero se desconoce el riesgo potencial en los humanos, por lo que se valorará individualmente cada caso. Así mismo se desconoce si tocilizumab se excreta en la leche materna humana por lo que tampoco se recomienda su uso en la lactancia.

Tabla 48. Uso de fármacos durante el embarazo y la lactancia en las espondiloartritis.

FÁRMACO	TERATOGENICIDAD (EVIDENCIA)*	TOXICIDAD FETO, EMBARAZADA, PARTO, Y RECIÉN NACIDO	LACTANCIA Y NEONATO	RECOMENDACIONES
AINE	- B,C (según AINE)	- Cierre del ductus arterioso - Insuficiencia renal fetal - Hipertensión pulmonar primaria - Oligoamnios - Trastornos en la homeostasis	- Se excretan en muy pequeña cantidad en la leche materna - No toxicidad demostrada	- Suspender 6-8 semanas antes del parto (preferible semana 32) - Coincidir toma de AINE con toma de leche materna
COXIB	- C	- Riesgo potencial similar a los AINE	- Datos insuficientes en humanos	- Suspender 6-8 semanas antes del parto (preferible semana 32) - No se recomienda durante la lactancia
GLUCOCORTICOIDES	- B	-Paladar hendido -Insuficiencia adrenal fetal - Bajo peso al nacer - Parto pretérmino -Catarata congénita subcapsular - Toxicidad por uso de esteroides a dosis altas y/o prolongadas en adultos [†]	- Se excretan en muy pequeña cantidad en la leche materna - No toxicidad demostrada	- Usar prednisona, (metil)prednisolona, cortisona o hidrocortisona - Evitar dosis altas (sobre todo 1º trimestre) - Si tratamiento prolongado asociar calcio y vit-D - Pauta de estrés en el parto - Amamantar 4 horas después de toma del fármaco
TALIDOMIDA	- X	- Defectos en extremidades y órganos internos (corazón, riñón)	- Datos insuficientes en humanos	- Contraindicada durante el embarazo - No se recomienda durante la lactancia
PAMIDRONATO	- D	- Datos insuficientes en humanos	- Datos insuficientes en humanos	- Valorar individualmente su uso durante el embarazo y lactancia
ANTIPALÚDICOS	- B	- No demostrada (a dosis reumatológicas) en humanos	- Se excretan en muy pequeña cantidad en la leche materna - No toxicidad demostrada	- Parecen seguros pero valorar individualmente - Preferible hidroxicloroquina (dosis de 6,5mg/Kg)
METROTEXATO	- X	- Paladar hendido - Hidrocefalia, anencefalia - Meningomielopatía - Malformaciones óseas	- Se excreta en concentraciones que pueden suponer un riesgo para el lactante	- Contraindicado durante el embarazo y lactancia - Suspensión 3-4 meses antes de la concepción
CICLOSPORINA A	- C	- No demostrada en humanos	- Datos insuficientes en humanos	- Valorar individualmente su uso durante el embarazo - No se recomienda durante la lactancia
MICOFENOLATO DE MOFETILO	- D	- Abortos en 1º trimestre - Paladar hendido -Labio leporino	- Se excreta en concentraciones que pueden suponer un riesgo para el lactante	- Valorar individualmente su uso durante el embarazo - No se recomienda durante la lactancia - Suspensión 6 semanas antes de la concepción

- Carencia del oído externo/medio
- Malformación de órganos

SALAZOPIRINA	- B	- No demostrada en humanos	- Se excretan en muy pequeña cantidad en la leche materna - Un caso de diarrea hemorrágica	- Parece seguro pero valorar individualmente - Suplementos de ácido fólico - Dosis ≤ 2 gr/día - Utilizar con precaución durante la lactancia
LEFLUNOMIDA	- X	- No demostrada en humanos	- Potencialmente riesgo de graves eventos adversos	- Contraindicada durante el embarazo y lactancia
SALES DE ORO	- B	- Datos insuficientes en humanos	- Datos insuficientes en humanos	- No se recomienda durante el embarazo y lactancia
D-PENICILAMIDA	- D, X (para enfermedades reumáticas)	- Defectos del tejido conectivo	- Datos insuficientes en humanos	- Contraindicada durante el embarazo y lactancia
AZATIOPRINA	- D	- Retraso del crecimiento intrauterino - Leucopenia neonatal - Hipogamaglobulinemia - Infecciones	- Se excreta en concentraciones que pueden suponer un riesgo para el lactante	- Valorar individualmente su uso durante el embarazo - No se recomienda durante la lactancia
CICLOFOSFAMIDA	- D	- Anormalidades faciales, musculoesqueléticas, de órganos - Retraso en el crecimiento intrauterino - Pancitopenia	- Se excreta en concentraciones que pueden suponer un riesgo para el lactante	- Valorar individualmente su uso durante el embarazo, evitar su uso en el 1º trimestre - No se recomienda durante la lactancia
ANTI TNF-α	- B	- Datos insuficientes en humanos - Sugerido síndrome VACTERL	- Datos insuficientes en humanos	- Valorar individualmente su uso durante el embarazo - No se recomienda durante la lactancia
ANAKINRA	- B	- Datos insuficientes en humanos	- Datos insuficientes en humanos	- Valorar individualmente su uso durante el embarazo - No se recomienda durante la lactancia
RITUXIMAB	- C	- Niveles bajos o indetectables de linfocitos B (CD19+) - Granulocitopenia, linfopenia		- Valorar individualmente su uso durante el embarazo - No se recomienda durante la lactancia
ABATACEPT	- C	- Datos insuficientes en humanos	- Datos insuficientes en humanos	- Valorar individualmente su uso durante el embarazo - No se recomienda durante la lactancia
TOCILIZUMAB	- C	- Datos insuficientes en humanos	- Datos insuficientes en humanos	- Valorar individualmente su uso durante el embarazo - No se recomienda durante la lactancia

Abreviaturas: AINE=antiinflamatorio no esteroideo; mg=miligramo; Kg=kilogramo; VACTERL= defectos vertebrales, atresia anorectal, anomalías cardíacas, fístula traqueoesofágica con atresia esofágica, anomalías renales y defectos en miembros superiores.

***Clasificación de la FDA** (U.S. Federal Drug Administration) sobre teratogenicidad de los fármacos: **Categoría A:** Estudios adecuados y bien controlados no han logrado demostrar riesgo para el feto en el primer trimestre del embarazo y no existen pruebas de riesgo en trimestres posteriores. **Categoría B:** Indica una de las siguientes posibilidades: a) En estudios sobre animales no ha existido manifestación teratógena, pero no ha sido confirmado en humanos; b) En estudios sobre animales se ha detectado un cierto potencial teratógeno, pero no ha podido ser confirmado en humanos. **Categoría C:** Indica una de las siguientes posibilidades: a) En estudios sobre animales se ha detectado efecto teratógeno, pero aún no se ha ensayado en humanos; b) Aún no se han efectuado estudios (ni en animales ni en humanos). **Categoría D:** Se han efectuado estudios que demuestran efectos teratógenos sobre el feto humano, pero en ocasiones el beneficio obtenido con el empleo de estos medicamentos puede superar el riesgo esperado (uso en situaciones límite de posible muerte materna). **Categoría X:** Medicamentos que han demostrado, indudablemente, poseer efectos teratogénicos manifiestos y cuyos riesgos superan con creces el posible beneficio a obtener.

†Intolerancia a la glucosa, hipertensión, retención de líquidos, osteoporosis, infecciones, etc.

Fertilidad

En cuanto a la fertilidad y el efecto sobre la misma de los fármacos habitualmente utilizados en pacientes con EsA, señalar que desafortunadamente, y especialmente en relación con los hombres, no es un tema del que se deriven habitualmente recomendaciones, ni en guías de práctica clínica, ni en la práctica diaria.

Los GC (utilizados a dosis reumatológicas) no parece que se asocien con trastornos de la fertilidad significativos en ambos sexos[643].

Más específicamente en las mujeres, y en relación con los AINE, aquellas que deseen concebir y basados en estudios animales, no deberían tomar inhibidores de la síntesis de prostaglandinas ya que parece pueden bloquear la implantación del blastocito[644]. También la ciclofosfamida puede producir amenorrea por insuficiencia ovárica hasta en el 70% de las pacientes (dependiendo de la dosis y el tiempo de uso)[645]. Por otro lado, el MTX[646], la SSZ, hidroxicloroquina, sales de oro, AZA, CsA, D-Penicilamida no parece que afecte a la fertilidad femenina[643].

Siguiendo con la fertilidad masculina, no se disponen de excesivos datos. En relación con el MTX, hay estudios en los que no se objetivó toxicidad con su uso en el análisis testicular, histología testicular o actividad espermiogénica, aunque hay casos de esterilidad reversible[647-649]. Por ello se recomienda suspenderlo unos 3 meses antes de la concepción[577]. Con la LEF no existe evidencia de trastornos en la fertilidad y posibilidad de toxicidad fetal de origen paterno, pero, dados los hallazgos en las mujeres, los expertos recomiendan seguir las mismas indicaciones dadas para las mujeres antes de cocebir[621]. La SSZ se ha asociado a problemas de esterilidad reversible, por lo que también se recomienda que se suspenda 2-3 meses antes de la concepción[650-653]. Importante señalar que la ciclofosfamida produce trastornos en la fertilidad graves ya que produce una disfunción en las células germinales que generalmente es irreversible[654, 655]. Actualmente no hay constancia de efecto sobre la toxicidad en la fertilidad masculina con el uso de AZA[656], CsA[657], sales de oro, hidroxicloroquina, D-penicilamida[643] y micofenolato de mofetilo[577].

En cuanto a los anti-TNF y otras terapias biológicas, existe muy poca información. Hay casos de concepciones sin problemas en hombres que estaban en tratamiento con IFX[658, 659], aunque se ha sugerido la posibilidad de asociación con astenozoospermia[660], y disminución en la movilidad de los espermatozoides[661]. Y en relación con el ETN, algunos autores incluso plantean la posibilidad de que pueda utilizarse en ciertos casos de problemas para la concepción[662]. Evidentemente se necesitan más estudios para aclarar estos puntos.

Amiloidosis secundaria

Recomendación 95. En pacientes con EsA y amiloidosis secundaria se recomienda un control estricto de la enfermedad subyacente así como una monitorización periódica de los niveles de proteína sérica amiloide (SAA) [5, D, 83,3%].

La proteína sérica amiloide A (SAA) es un reactante de fase aguda que se sintetiza en el hígado [663], puede transformarse en fibrillas amiloides por procesos de segmentación, plegamiento y agregación[664], y unirse a otras fracciones (glicosaminoglicanos y componente sérico amiloide P) formando depósitos en los tejidos que alteran su función y estructura.

En personas sanas la concentración plasmática de la SAA es de 3 mg/L y puede aumentar hasta 2.000 mg/L en la respuesta de fase aguda. La sobreproducción mantenida de SAA es un requisito para el desarrollo de amiloidosis AA, aunque ésta solo se produce en una pequeña proporción de pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas[665, 666].

Una publicación reciente sobre un gran número de pacientes con amiloidosis[667], ha constatado que las artritis inflamatorias fueron el proceso subyacente más frecuente (60% de casos), con una duración media de 17 años; la supervivencia media tras el diagnóstico fue de 133 meses; y aunque encontraron frecuentemente depósito de amiloide en el bazo, hígado, glándulas adrenales e intestino, el hallazgo clínico predominante fue la afectación renal (97% de pacientes). Por otro lado, los niveles altos de SAA se asociaron fuertemente con la mortalidad y deterioro de la función renal. Otros factores asociados a mal pronóstico fueron la edad, la albúmina baja y la enfermedad renal terminal.

En cuanto a la prevalencia de la amiloidosis en las EsA, señalar que se ha estimado alrededor del 7% de pacientes con EA de larga evolución[145, 666]. En uno de ellos[145], de los 10 pacientes afectados 2 presentaban clínica de amiloidosis y 3 más la desarrollaron durante el seguimiento (2 a 10 años). Por otro lado, existe controversia sobre si en las últimas décadas ha disminuido la prevalencia de amiloidosis secundaria en enfermedades reumáticas inflamatorias[668], ya que algunos estudios han registrado una reducción, pero otros no[669, 670].

Recomendación 96. En pacientes con EsA de larga evolución la aparición de deterioro de la función renal y/o proteinuria sin otra causa que lo justifique debe hacer sospechar al clínico de un posible caso de amiloidosis secundaria [2b, B, 96,7%].

El deterioro de la función renal y/o la aparición de proteinuria en pacientes con EsA (especialmente de larga evolución) y sin otra causa que lo justifique, deben hacer sospechar la presencia de amiloidosis, ya que estas son las manifestaciones clínicas iniciales más frecuentes. Más raramente, los pacientes pueden desarrollar alteraciones en el hábito intestinal, miocardiopatía y/o hepatomegalia. La elevación de fosfatasa alcalina puede sugerir la afectación hepática por amiloidosis, aunque esta también se comporta como reactante de fase aguda[667].

Los hallazgos clásicos de la amiloidosis son la proteinuria y el fallo renal. Otras manifestaciones no renales potencialmente fatales son las infecciones, el sangrado y las perforaciones intestinales[668].

El diagnóstico de la amiloidosis sistémica es histológico. La biopsia debe demostrar una tinción positiva con el Rojo Congo con birrefringencia verde en la luz polarizada. La biopsia de un órgano interno afecto, es un procedimiento invasivo con posibles complicaciones importantes. Por ello, la aspiración de grasa abdominal es el método de elección ya que es seguro y además más cómodo. Su especificidad es cercana al 100% y su sensibilidad del 90%. Su inconveniente es que no es adecuada para realizar técnicas inmunohistológicas. En la mayoría de casos esto no es necesario porque el cuadro clínico es compatible. Pero cuando no, la tipificación del amiloide es obligatoria debiéndose realizar una biopsia de recto[671].

La gammagrafía usando el componente P del amiloide sérico (I^{123} -SAP) es diagnóstica en la mayoría de pacientes con amiloidosis AA y AL, e informa sobre la distribución y cantidad de amiloide depositada[672]. También permite valorar cambios evolutivos del amiloide[673].

El tratamiento de la amiloidosis mejor conocido, se dirige al control de la actividad inflamatoria de la enfermedad subyacente. Los depósitos de amiloide pueden disminuir con el tiempo si se elimina la fuente productora del mismo. Aunque el pronóstico de la afectación renal es malo, algunos pacientes se han beneficiado de tratamiento con AZA[674], MTX y prednisona[675] y clorambucil[676].

El tratamiento anti-TNF α es muy efectivo para el tratamiento de las EsA. En los últimos años se han publicado series cortas de pacientes con mejorías importantes de la proteinuria y función renal en casos de amiloidosis en artritis inflamatorias, pudiendo ser una buena alternativa de tratamiento[383, 384, 677].

Por otro lado la IL-6 ejerce un papel crucial en la inducción de los genes de la SSA. La inhibición de la IL-6 se ha postulado esencial para conseguir una supresión completa de la producción de la SSA[678]. En este sentido, el tratamiento con tozilizumab en un caso de artritis idiopática juvenil con amiloidosis secundaria normalizó rápidamente los niveles de SAA. Los síntomas intestinales de la amiloidosis desaparecieron en un mes, la proteinuria se resolvió en 2 meses y la función renal se normalizó a los 6 meses[679].

Otra diana terapéutica de la amiloidosis sistémica es la desestabilización de las fibrillas de amiloide impidiendo el mantenimiento de su configuración de plegamiento β . El eprodisato interfiere la unión entre las proteínas amiloidogénicas y los glicosaminoglicanos, pudiendo causar la regresión de la amiloidosis y potencialmente prevenir la formación de nuevos depósitos[680]. En un reciente estudio controlado en amiloidosis AA, el eprodisato disminuyó el deterioro de la función renal aunque no se encontró reducción de la proteinuria[681].

Además del tratamiento, la monitorización periódica de la concentración de la SAA puede ser de utilidad en pacientes con amiloidosis secundaria, ya ofrece una información pronóstica importante y puede ayudar a evaluar la respuesta al tratamiento[682].

Entesitis

Recomendación 97. En las EsA se recomienda el uso de AINE [2b, B, 94,3%], fisioterapia y ortesis [3b, B, 94,3%] como tratamientos de elección en las entesitis. Las infiltraciones locales de GC se pueden considerar en casos refractarios/intolerancia a AINE [4, C, 94,3%]. Si todo lo anterior falla se puede considerar el uso de anti-TNF [1b, B, 94,3%].

Uno de los problemas más importantes es el manejo clínico y la cuantificación de la entesitis en la práctica diaria y durante el tratamiento.

El esquema terapéutico de las entesitis incluye: AINE, infiltraciones locales con GC, FAME, anti-TNF α , fisioterapia y ortesis. El tratamiento de primera línea para los casos de entesitis leve o moderada son los AINE, ortesis y fisioterapia[683]. Para casos refractarios y/o especialmente graves se puede disponer del resto de terapias[684].

AINE

Los AINE son eficaces para el tratamiento de la entesitis en pacientes con EA que hace que sean recomendados en numerosos consensos y guías de práctica clínica[2, 3]. Distintos AINE y coxibs han demostrado su eficacia a dosis estándar[166, 685]. Sin embargo, no se disponen de datos concluyentes sobre la posibilidad de que un fármaco sea superior a los demás, la duración del tratamiento, y el efecto en otras formas de EsA. La fisioterapia y las ortesis también se han mostrado eficaces[686] (ver [capítulo “Tratamiento”](#)).

GC

Aquellos casos de pacientes con EsA no respondedores/con intolerancia o contraindicación a los AINE pueden ser tratados con infiltraciones locales de GC, ya que, aunque no exista evidencia publicada de calidad, la experiencia clínica sugiere que pueden mejorar los síntomas[181, 182]. En este contexto, conviene señalar que para la entesitis Aquilea los GC no deben inyectarse dentro o cerca de la inserción debido al riesgo de rotura tendinosa. Por otro lado, las infiltraciones en la bursitis retrocalcánea (que aparece en la mayoría de los casos de entesitis Aquilea), además mejoran la entesitis Aquilea[92, 183].

FAME

En cuanto a los FAME, la SSZ a dosis de 2-3 mg/día durante 3 meses- 3 años no se ha mostrado eficaz (evaluado clínicamente y mediante ECO según estudios), en el tratamiento de las entesitis en la EA ni Aps[77, 191, 204, 687].

El uso del MTX a nivel de las entesitis en la EA se ha valorado recientemente en una revisión sistemática con metaanálisis, en el que el MTX (7,5-10 mg/semana durante 6-12 meses) no produjo una clara mejoría[229].

Señalar que un pequeño estudio abierto en pacientes con EsA para evaluar la eficacia de mesalamina (1.500-4.000 mg/día) durante 4 meses, se objetivó una mejoría significativa en el número de entesitis (índice de Mander)[688].

IFX

En cuanto al IFX, en la EA, distintos estudios randomizados (en enfermedad refractaria) han puesto de manifiesto que el IFX, a dosis habituales con duraciones de tratamiento entre el mes y los 6 meses, mejora las entesitis a nivel espinal (evaluado por RM)[407, 409, 415]. Otros estudios observacionales a dosis habituales y hasta 2 años de tratamiento han corroborado este hallazgo, también evaluado con RM[395, 410, 689]. Además se ha publicado el caso de 2 pacientes con EsA y entesitis de talones refractaria fueron tratados con éxito con IFX[421], y en la ESI en un estudio observacional el IFX durante 6 semanas sirvió para mejorar las entesitis periféricas (parece que evaluadas clínicamente) en pacientes con enfermedad grave[378]. En el caso de la Aps, al menos un ensayo clínico ha demostrado la eficacia del IFX en las entesitis del pie (parece que evaluadas clínicamente)[73].

ETN

ETN también ha demostrado ser eficaz para el tratamiento de la entesitis refractaria. En la EA, un ensayo controlado y randomizado, los pacientes fueron tratados con ETN durante 4 meses a dosis habituales objetivándose una mejoría significativa en las entesitis valoradas con el score de Mander (aunque esta escala no está validada)[447]. En otro ensayo clínico, a los 2 años de tratamiento también a las mismas dosis, en la RM se constataron mejorías en las entesitis espinales[459]. Y en un subanálisis de otro ensayo clínico, 6 semanas de tratamiento (dosis estándar) consiguieron una mejoría en las entesitis espinales, vista en RM[449]. Igualmente, en un estudio observacional con 10 pacientes con EsA, a los 6 meses de tratamiento con ETN a dosis habituales se objetivó una clara mejoría de las entesitis tanto espinales como periféricas (valoradas con RM)[90]. En la ESI se ha descrito mejoría de la entesitis a los 6 meses de tratamiento (valorados clínicamente)[467], y con RM[457]. Por último, en la Aps, hasta la fecha no disponemos de información suficiente.

ADA

Estudios controlados han demostrado la eficacia de ADA (a dosis estándar) para las entesitis en pacientes con EA[375], efecto que también se ha constatado en estudios observacionales[490], ambos evaluados con el índice MASES. En el primero la puntuación media disminuyó en 2,7 puntos en 6 meses de tratamiento, y en el segundo a los 3 meses de tratamiento pasó de 5,4 a 2,2. En este estudio también la media de entesitis de talón disminuyó de 2,2 a 0,7.

Varios estudios randomizado en pacientes con Aps moderada-severa y refractaria, el ADA durante 3[500], o 6 meses[377], produjo mejoría clínica pero no estadísticamente significativa en comparación con el placebo. En los subanálisis a largo plazo (estudios de extensión abiertos), la mejoría se mantiene hasta al menos los 2 años de tratamiento[495].

No hay evidencia suficiente sobre el uso de otras terapias biológicas en el tratamiento de las entesitis en las EsA.

Otras terapias

Los bifosfonatos pueden tener un papel en la entesitis periférica refractaria. Se ha visto en un pequeño estudio observacional en pacientes con EsA que el pamidronato (5 infusiones de 60 mg), produjo una mejoría clínica y radiológica documentada por RM de la entesopatía[338]. Sin embargo se necesitan más estudios de calidad para clarificar este tema.

Espondiloartritis indiferenciada

Recomendación 98. En pacientes con ESI, el control de la inflamación y del dolor desde el inicio de los síntomas es fundamental, por lo que se recomienda que se traten y monitorice la respuesta al tratamiento de forma individualizada con fármacos que han demostrado eficacia en las formas establecidas de EsA [5, D, 92,9%].

El reumatólogo que, a día de hoy, pretende tratar a un paciente con ESI, se enfrenta a dos problemas fundamentales. Por un lado, existe poca evidencia de calidad sobre qué fármacos

serían los más apropiados en estos casos, y por otro, que no todos los pacientes progresan hacia enfermedad establecida o grave[44, 264, 690], no siendo posible identificar a estos pacientes previamente de forma segura[264].

En cuanto a los **AINE** no existen ensayos clínicos, pero sí han demostrado su eficacia en pacientes con formas establecidas para el control de los síntomas[165, 166, 168] por lo que constituyen una opción válida para el tratamiento de estos pacientes. Lo mismo ocurre con los **GC**.

Señalar que en la ESI existen datos aislados sobre el posible beneficio de la infiltración con GC de articulaciones sacroiliacas[177].

En relación con los **FAME**, existe un ensayo clínico con 230 pacientes con ESI en el que se observó que la SSZ no fue eficaz para controlar los síntomas y signos de la enfermedad, pero sí fue mejor que el placebo en el subgrupo de pacientes con dolor lumbar inflamatorio sin artritis periférica[190]. Del MTX disponemos de un caso clínico en el que una mujer diagnosticada de ESI y con una panarteritis nodosa cutánea asociada, mejoró drásticamente con dosis bajas semanales de MTX[238]. No se dispone de más información en relación con otros FAME.

Siguiendo en las **terapias biológicas**, en el caso del IFX, en un estudio prospectivo 6 pacientes con ESI activa y refractaria o con intolerancia a la SSZ fueron tratados con 3 infusiones a dosis de 3 o 5 mg/kg. A los 3 meses se constató una mejoría en el BASDAI, BASFI, dolor, entesitis, artritis y calidad de vida, siendo mayor en el grupo de pacientes con dosis de 5 mg[378]. En un segundo estudio prospectivo en 10 pacientes con ESI de similares características tratados con 3 infusiones de 5 mg, también se objetivó mejoría clínica y analítica a los 3 meses aunque sólo 3 pacientes consiguieron una respuesta ASAS20[428]. En base a lo previamente descrito, la magnitud del efecto del IFX en la ESI parece menor que la observada por ejemplo en la EA. Más estudios son necesarios para aclarar esta cuestión. Por otro lado, 3 estudios prospectivos con ETN a dosis de 25 mg 2 veces/sem objetivaron, a los 6 meses, mejoría en el BASDAI, BASFI, dolor, función, entesitis, artritis, calidad de vida y lesiones inflamatorias evaluadas mediante RM, sugiriéndose una magnitud de efecto similar a la descrita en la EA[457, 467, 468]. Y a los 2 años parece continuál al menos el efecto beneficioso en la artritis periférica[691].

Existen algunos datos que sugieren un posible efecto beneficioso de los **antibióticos** en la ESI[692, 693], pero necesitamos más estudios para poder sacar conclusiones definitivas.

Por último, existen estudios con **bifosfonados y talidomida** que han incluido pacientes con ESI, pero dado que son poblaciones mixtas y el escaso número de pacientes con ESI analizados no se pueden establecer afirmaciones concluyentes[338, 341, 358].

Por todo ello, se recomienda tratar a estos pacientes de forma individualizada lo antes posible con los fármacos habitualmente utilizados en las enfermedades establecidas. Y en cuanto a la monitorización del tratamiento se recomienda seguir las mismas pautas recomendadas para otras entidades establecidas, en función de la clínica que presente el paciente.

De la misma manera que con el tratamiento farmacológico, recomendamos extrapolar los datos de otras formas de EsA en lo referente al tratamiento no farmacológico (educación, programa de ejercicios, etc.), **capítulo “Otros tratamientos”**.

Artritis reactiva

Consideraciones generales

La Are se caracteriza por una afección inflamatoria articular aséptica que aparece en pacientes predispuestos genéticamente, y con una infección bacteriana en un órgano distante[694]. Aunque los cultivos de muestras sinoviales son negativos, se han encontrado productos de degradación y DNA bacteriano en las membranas sinoviales de estos pacientes[695].

La Are puede producirse principalmente tras una infección intestinal por *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*, *Campylobacter*, o una tras infección genital por *Chlamydia*[14], pero existen descritos casos con otros agentes[696]. Se ha estimado que puede desarrollarse artritis aséptica siguiendo casos de infección gastrointestinal o genitourinario hasta en un 1-20% de los mismos[697].

Se considera una EsA por sus características clínicas y asociación con el HLA-B27[696, 698]. Típicamente cursa con una artritis mono u oligoarticular en extremidades inferiores. La afectación axial no es frecuente pero puede darse en algunos casos. Las Are pueden, además, acompañarse de una gran variedad de síntomas extraarticulares.

Se ha estimado una incidencia anual de Are de unos 4-28 casos/100.000 habitantes[26, 699-701], siendo en general más frecuente en varones[702]. Por otro lado, su asociación con el HLA-B27 es variable, en epidemias y estudios comunitarios se ha notificado cercana al 30%[26], mientras que en estudios hospitalarios, basados en casos graves, la asociación con el HLA-B27 puede alcanzar hasta el 80%[703]. Un estudio del registro español de EsA ha puesto de manifiesto que las Are vistas por reumatólogos son solo una pequeña parte (1,2%) de las EsA[58]. Pero curiosamente, en las consultas de artritis de reciente comienzo las Are pueden suponer el 10% de los pacientes[690].

La sospecha clínica se puede establecer ante la presencia de manifestaciones clínicas compatibles en un paciente que ha presentado una infección. El dato más relevante para el diagnóstico es la aparición de una artritis aguda tras 1 día-4 semanas de padecer una infección genitourinaria o entérica[62].

El cuadro típico es una oligoartritis asimétrica en extremidades inferiores que puede acompañarse de otras manifestaciones como dactilitis, entesitis, uretritis inespecífica, queratodermia blenorragica, balanitis circinada, conjuntivitis y uveítis[62, 702, 704, 705]. En la mayoría de pacientes la artritis remite en un período de pocas semanas a 6 meses. Algunos casos pueden presentar recidivas o incluso evolucionar de forma crónica[702].

El pronóstico generalmente es bueno, y el proceso remite en semanas. La evolución crónica así como los episodios recidivantes de artritis agudas se han asociado a la presencia de HLA-B27[703]. Una pequeña parte de pacientes presentan un cuadro crónico (mayor de 6 meses), y algunos incluso pueden evolucionar a una EA, sobre todo en los casos HLA-B27 positivos[698]. Por último, la presencia de HLA-B27 también se ha asociado a mayor riesgo de otras manifestaciones extraarticulares como la afectación cardiaca[132].

Diagnóstico

En cuanto al diagnóstico, actualmente no existe una definición de consenso general, ni unos criterios diagnósticos precisos de Are. Se puede llegar al diagnóstico de EsA siguiendo los criterios de clasificación de Amor[13] o del ESSG[14]. Pero, en el IV taller internacional de Artritis Reactivas (Berlín 1999), se propusieron unos criterios específicos para el diagnóstico de Are[62] que se muestran en la [tabla 11](#).

Recomendación 99. En los pacientes con sospecha de Are y uretritis o cervicitis se recomienda realizar pruebas para la detección de *Chlamydia trachomatis* en orina, exudado uretral o de cérvix, y a los pacientes con diarrea pruebas para detección de enterobacterias en heces y suero [5, D, 94,3%].

En este sentido, comentar que el estudio del líquido sinovial es importante para excluir una artritis séptica o microcristalina. Además, la historia clínica, exploración y evolución, aportará datos clave para diferenciarla de otros reumatismos inflamatorios crónicos como la AR, Aps y otras EsA. Del mismo modo, a los pacientes con uretritis o cervicitis deben realizarse pruebas para la detección de *Chlamydia trachomatis* en orina, exudado uretral o de cérvix, y a los pacientes con diarrea pruebas para detección de enterobacterias en heces y suero, con el fin de intentar confirmar la infección previa o concurrente.

Tratamiento

En cuanto al tratamiento, una información adecuada referente a la enfermedad, su pronóstico y sus tratamientos resulta fundamental para el correcto manejo de estos pacientes[698].

Recomendación 100. En las Are se recomiendan los AINE en las fases agudas [2b, B, 94,3%], valorando el uso GC orales/infiltraciones si existe un gran componente inflamatorio [5, D, 94,3%]. En los pacientes refractarios y/o con intolerancia a los tratamientos mencionados, o con afectación crónica o enfermedad erosiva, se debe instaurar tratamiento con FAME [2b, B, 94,3%]. Si a pesar de ello persiste el cuadro clínico valorar tratamiento con anti-TNF α [4, C, 94,3%].

Por otro lado, en cuanto al tratamiento farmacológico, en la fase aguda, el tratamiento de elección son los AINE (salvo contraindicación). Aunque no acortan el curso de la enfermedad, pueden controlar el dolor y la inflamación articular. Las infiltraciones locales de GC pueden ser de utilidad si la respuesta al AINE es insuficiente[696, 706]. La mayoría de los pacientes se recupera de la Are con estos tratamientos por lo que en general no se necesitan terapias más agresivas[696, 702, 706].

Por otro lado, en pacientes que a pesar del buen pronóstico el componente de dolor e inflamación en la fase aguda es muy importante, se puede valorar el uso de GC orales a dosis medias con una bajada de dosis progresiva[706, 707]. Los GC orales también pueden ser de ayuda en las fases agudas de las recidivas[698].

En aquellos pacientes refractarios o con intolerancia a los tratamientos previamente comentados, con afectación crónica o enfermedad erosiva, deben considerarse los FAME[184,

706]. Para ver las características de los principales estudios con FAME en la Are consultar la [tabla 49](#).

Tabla 49. Características y resultados de los principales estudios sobre el tratamiento de la Are con FAME.

Estudio	Población	Fármaco	Resultados	Eventos adversos	Calidad
Mielants, 1986 estudio observacional seguimiento 1 año	48 pacientes, 32 Are activas, graves y refractarias a AINE	SSZ (2-4 gr/d)	Remisión clínica: 44% Mejoría clínica: 44% Mejoría VSG, PCR: 100%	Gastrointestinales leves: 10% Leucopenia transitoria: 2%	Baja-moderada
Trnavsky, 1987 estudio observacional seguimiento 9 m	18 Are (83% varones, edad 17-54), activas, graves y refractarias a AINE y GC	SSZ (2 gr/d)	Mejoría significativa (artritis, dolor, VSG, PCR) con suspensión de AINE y GC: 83%	Trombopenia: 6% Gastrointestinales leves: 11% Leucopenia transitoria: 11%	Baja-moderada
Zwillich, 1988 serie de casos	3 Are (100% varones, edad media 29 años), activas y refractarias a AINE	SSZ (1-3 gr/d)	Mejoría clínica según paciente	No se observe toxicidad significativa	Baja-muy baja
Dougados, 1995 estudio randomizado doble ciego placebo control seguimiento 6 m	351 EsA (81 Are, 73% varones, edad media 37) activas	SSZ (2-4 gr/d)	SSZ superior al placebo: poliartritis, dolor y rigidez. No diferencias: afectación axial, mono/oligoartritis	Úlcus duodenal: 1% Gastrointestinales leves: 10% Leucopenia: 3% Erupción cutánea: 8%	Buena-moderada
Clegg, 1996 estudio randomizado doble ciego placebo control seguimiento 9 m	134 Are (90% varones, edad media 38), activas y refractaria a AINE	SSZ (2 gr/d)	SSZ superior al placebo: VGM, NAD, NAT, VSG No diferencias: afectación axial, entesitis, VGP	Gastrointestinales leves: 3% Trombopenia: 1%	Buena-moderada
Egsmose, 1997 estudio randomizado doble ciego placebo control seguimiento 6 m	79 Are (73% varones, edad media 34), activas y refractarias a AINE	SSZ (2-3 gr/d)	SSZ superior al placebo: días de baja laboral No diferencias: remisión completa, dolor, NAT, VSG	Gastrointestinales leves: 35% Leucopenia transitoria: 5%	Buena-moderada
Lally, 1985 series de casos	22 síndrome de Reiter, la mayoría refractarios a AINE y/o corticoides	MTX (diferentes dosis, vías, duración)	Gran mejoría en lesiones cutáneas Mejoría articular: 75%	Aparentemente bien tolerado, eventos adversos similares a los descritos en otras enfermedades inflamatorias	Baja-muy baja
Kiyohara, 1997 caso clínico	1 síndrome de Reiter (varón, 48 años), activo, grave y refractario	CSA (3-5 mg/kg/d)	Gran mejoría a las 24 horas, remisión en semanas, suspendida a los 3 meses	No constan	Muy baja
Carroll, 1991 caso clínico	1 Are (varón, 44 años) activa, grave y refractaria	CSA (3 mg/kg/d)	Remisión completa pero sigue con CSA (4 años)	No problemas renales ni de tensión arterial	Muy baja
Calin, 1986 estudio cruzado (placebo) seguimiento 4 m	8 síndrome de Reiter (75% varones, edad media 43), activos, graves y refractarios	AZA (1-2 mg/kg/d)	SSZ superior al placebo: rigidez matutina, NAT	No constan	Baja

Abreviaturas: Are=artritis reactiva; FAME=fármacos modificadores de la enfermedad; AINE=antinflamatorios no esteroideos; GC=glucocorticoides; gr=gramo; d=día; m=mes; SSZ=salazopirina; MTX=metrotexato; CsA=ciclosporina A; AZA=azatioprina; VGM=valoración global del médico; VGP=valoración global del paciente; NAD=número de articulaciones dolorosas; NAT=número de articulaciones tumefactas.

La SSZ ha demostrado un efecto beneficioso, aunque tampoco está del todo claro en los síntomas articulares de la Are[192, 195, 205-210, 707].

El MTX[245], CSA[284, 285] y la AZA[302] pueden ser eficaces aunque han sido poco estudiados.

El TNF α parece estar implicado en la patogenia de la Are y puede ser detectado en la sinovial de pacientes con Are precoz[708]. Recientemente, se ha sugerido que el tratamiento con IFX, ETN y ADA puede ser útil en pacientes con Are refractaria. Distintas publicaciones han puesto de manifiesto que los anti-TNF α pueden ser eficaces en pacientes con Are refractaria a AINE y FAME sin que se produzcan exacerbaciones de las infecciones desencadenantes, pero hasta la

fecha la evidencia que disponemos proviene de series de casos [429-432, 468, 469, 494] por lo que estos resultados deberán ser corroborados con estudios de mayor calidad.

Antibioticoterapia

Recomendación 101. En las Are el tratamiento antibiótico está indicado en pacientes con infección aguda genitourinaria por *Chlamydia*, o con infección previa documentada y no tratada, pero no se recomienda su empleo en la Are establecida [1c, A, 92,7%].

Ya que la Are es desencadena por una infección y hay evidencia de que los gérmenes pueden permanecer en los tejidos por largos periodos de tiempo, es lógico que se haya considerado la posibilidad del tratamiento antibiótico (AB). Sin embargo, no existe una recomendación clara sobre su uso. Si persiste la infección el uso de AB es admisible, pero en la mayoría de los casos la infección inicial ha pasado y los gérmenes desencadenantes no son detectables.

La conclusión de los estudios de Are por infecciones entéricas es que el tratamiento AB en fases agudas no reduce el riesgo de desarrollo de la Are[709, 710]. Sin embargo, en la Are post infección urogenital el tratamiento AB precoz y adecuado reduce el riesgo de desarrollo de la Are[711].

Cuando ya están presentes los síntomas articulares las pautas cortas con AB no son efectivas. Se ha planteado si el tratamiento AB prolongado podría ser efectivo al reducir la persistencia de los gérmenes en los tejidos y así romper el mecanismo inmunológico de mantenimiento de la Are. El resultado de las pautas largas parece ser también pobre. El tratamiento con limeciclina durante 3 meses disminuyó la duración de la artritis en pacientes infectados con *Chlamydia trachomatis*, pero no fue efectiva en otro tipo de pacientes con Are[693]. Otros estudios de tratamiento prolongado con ciprofloxacino y azitromicina no han encontrado un efecto beneficioso[712-714]. En un estudio del desenlace tras 4-7 años, en pacientes con Are, que fueron tratados durante la fase aguda 3 meses con ciprofloxacino, se encontró una reducción en la proporción de pacientes que desarrollaron una artropatía crónica[715]. Otro estudio en ESI crónica, ha encontrado efectiva la combinación de doxiciclina y rifampicina durante 9 meses en comparación con doxiciclina sola[692]

En resumen, está indicado el tratamiento antibiótico en pacientes con infección aguda genitourinaria por *Chlamydia trachomatis*, o con infección previa documentada y no tratada. La evidencia clínica actual sobre la utilidad de los AB a largo plazo es insuficiente y existe controversia. Los datos actuales no apoyan su empleo en la Are establecida.

Finalmente, recomendamos extrapolar los datos de otras formas de EsA en lo referente al tratamiento no farmacológico (educación, programa de ejercicios, etc.) a estos pacientes cuando se considere oportuno, [capítulo “Otros tratamientos”](#).

6. Otros tratamientos

6.1. Educación y modificación en el estilo de vida

Educación

Recomendación 102. Se recomienda informar al paciente con EsA de todos los aspectos relacionados con su enfermedad incluyendo la evolución de la misma, así de cómo todo lo relacionado con el tratamiento [4, C, 92,5%].

La información es un aspecto fundamental en el abordaje de cualquier enfermedad crónica. Los pacientes expresan como una de sus prioridades la necesidad de ser informados sobre la causa/s de la enfermedad, y que se les diga, con claridad, qué es lo que deben y no deben hacer[716]. Además, las enfermedades crónicas, por su naturaleza, requieren que el paciente asuma alguna responsabilidad en su cuidado. Un paciente bien informado sobre su enfermedad, su pronóstico y su tratamiento, estará mejor preparado para enfrentarse a ella y minimizar sus consecuencias. Una correcta información también puede facilitar el cumplimiento del tratamiento[717].

Desafortunadamente, hay pocos estudios que analicen la eficacia de la información en las EsA. El único estudio realizado en pacientes con EA, demostró que un programa de educación obtuvo una reducción significativa en la intensidad de los síntomas (valorada mediante un cuestionario), y la depresión, aumentando la autoeficacia y motivación, efecto que se mantenía a los 6 meses. También consiguió incrementar la frecuencia en la realización de un programa de ejercicios, respecto al grupo control, durante las primeras semanas pero estas diferencias desaparecían en el seguimiento a los 6 meses. Esta intervención consistía en un curso intensivo de 12 horas, distribuido en 2 días, e incluía información sobre la EA, ejercicios y normas posturales[718].

Un extenso metaanálisis publicado en 2008[719] sobre la eficacia de la educación para incrementar el nivel de actividad física en enfermedades crónicas, sugiere que intervenciones bien diseñadas pueden ser útiles, sobre todo cuando se centran específicamente en este objetivo.

Otros estudios realizados en EA han demostrado que proporcionar folletos y facilitar que el paciente participe en programas educativos aumenta su grado de conocimientos sobre la enfermedad[720-722], pero desconocemos cómo influye sobre la mayor parte de los parámetros de resultados. Algunos datos sugieren que la educación combinada con terapia conductual mejora la motivación y reduce la ansiedad[723], y puede ser costo-efectiva a medio plazo[724].

Cambios en el estilo de vida

Recomendación 103. Se recomienda a los pacientes con EsA el abandono del hábito tabáquico [4, C, 95%].

Existe muy poca evidencia que avale y justifique algún cambio en el estilo de vida concreto en las EsA. Dejar de fumar puede resultar beneficioso en estos pacientes (al margen de otros

beneficios sobre la salud en general). Varios estudios han mostrado en pacientes con EA que los que fuman tienen peor estatus funcional[104, 725, 726], sin embargo, no hay ningún estudio de intervención que haya confirmado este hecho.

Por otro lado, una dieta baja en almidón en la EA, fue eficaz en un caso publicado para mejorar el dolor[727], pero no se ha podido comprobar esta observación.

Finalmente, un pequeño estudio mostró que una dieta restrictiva en productos lácteos produjo una mejora subjetiva en pacientes con EsA[728].

6.2. Rehabilitación

Consideraciones generales

La rehabilitación (RHB) comprende la evaluación, prevención y tratamiento de la discapacidad con el objetivo de facilitar, mantener y devolver el mayor grado de capacidad funcional e independencia posible.

El objetivo principal de la RHB en las EsA es el de tratar el dolor, la rigidez y la limitación en las actividades cotidianas, etc. y prevenir el deterioro funcional. La RHB se centra en las medidas no farmacológicas, y hay que diferenciar aquellos tratamientos en los que el paciente adopta un papel activo, de otros en los que es un mero receptor pasivo. Las primeras (modalidades activas) incluyen sobre todo los programas de ejercicios, terapia ocupacional y la educación en el autocuidado. La segunda alternativa (modalidades pasivas), incluye el reposo, medios físicos (termoterapia, electroterapia, láser, magnetoterapia), terapias manuales (masaje, manipulaciones) y dispositivos ortopédicos (ayudas técnicas y ortesis). Existen algunas modalidades mixtas que integran ambos elementos, como la balneoterapia y la hidroterapia. Las medidas no farmacológicas pueden utilizarse de forma aislada, o combinarse entre sí. Cuando se combinan varias técnicas y profesionales (médicos, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionales, etc.) se tiende a utilizar la denominación “enfoque multidisciplinario”.

En las patologías del aparato locomotor (incluidas las EsA), cada vez existe una mayor evidencia científica de la eficacia de las modalidades activas frente a las pasivas[729].

De hecho, ASAS/EULAR, en un reciente documento consenso, de las 10 recomendaciones acordadas sobre la EA, 2 hacen referencia al tratamiento no farmacológico[2], que además han conseguido un amplio consenso[730]. Estas son: 1) “el abordaje óptimo de la EA precisa combinar medidas no farmacológicas y medicación”; y 2) “el tratamiento no farmacológico debe incluir la educación del paciente y el ejercicio regular. Se debe considerar la terapia individual y en grupo. Las asociaciones de pacientes y los grupos de autoayuda pueden ser útiles”. Se han establecido grupos de trabajo en diferentes países para adaptarlas a cada sistema sanitario, ampliarlas y detallarlas, y la mayoría han aceptado estas 2 recomendaciones sin modificaciones[8, 731].

Sin embargo, para poder trasladarlas eficazmente a la práctica clínica, los profesionales que atienden a los pacientes con EsA necesitan respuestas concretas a muchas preguntas que se plantean al seleccionar o proponer este tipo de tratamientos. Algunos ejemplos serían: ¿qué tipo de ejercicios son más útiles?, ¿con qué frecuencia y duración?, ¿el paciente puede realizar el tratamiento de forma independiente en su domicilio o es necesario que un profesional lo

supervise?, ¿se puede aplicar el mismo programa básico para todos los enfermos o son necesarios programas específicos para diferentes subgrupos de pacientes?, ¿son útiles en algunos pacientes las modalidades pasivas?, ¿qué puede aportar la terapia ocupacional?.

Para aproximarnos a las respuestas de las preguntas más habituales hemos realizado una revisión de la literatura, cuyo resultado, exponemos a continuación.

Programas de ejercicios

Recomendación 104. Los programas de ejercicios deben ser una parte importante del tratamiento de las EsA ya que mejoran la función física, la sensación global de bienestar y la flexibilidad [1a, A, 93,8%].

A principios del siglo XIX se pensaba que la inflamación mejoraba con el reposo y se llegaron a utilizar corsés de yeso para inmovilizar a los pacientes. Ya en 1940 se observó que los pacientes que realizaban ejercicios activos tenían menos síntomas y más movilidad y se empezó a considerar al ejercicio como un componente esencial del tratamiento[732]. Actualmente existe un consenso, prácticamente general, en que los programas de ejercicios son uno de los tratamientos básicos en las EsA[733]).

Objetivos potenciales

En las EsA muchos de los síntomas y limitaciones propios de la enfermedad pueden, potencialmente, mejorar con el ejercicio físico. La lista de posibles efectos beneficiosos del ejercicio, algunos de ellos interrelacionados, es muy amplia: 1) mantener/mejorar la flexibilidad vertebral y articular; 2) mantener/mejorar la expansión torácica; 3) mantener/mejorar la postura; 4) mantener/mejorar la fuerza muscular; 5) mantener/mejorar la forma física (capacidad aeróbica); 6) disminuir la fatiga y aumentar la tolerancia al esfuerzo; 7) mejorar la función respiratoria; 8) prevenir o tratar la osteoporosis; 9) mejorar la limitación funcional; 10) disminuir el dolor; 11) mejorar la depresión; 12) aumentar la autoestima y la autoeficacia; 13) mejorar el sueño; 14) mejorar la sensación global de bienestar; 15) mejorar la imagen corporal; 16) mejorar la calidad de vida.

El primer paso para poder conocer la utilidad real de los programas de ejercicios y establecer unas recomendaciones prácticas es analizar la mejor evidencia publicada. Una información complementaria es conocer qué opinan los expertos.

Evidencia publicada

Las primeras revisiones sistemáticas de EC sobre medidas no farmacológicas en EsA se publicaron en 1997[734] y 2002[735]. La mayor parte de los EC analizaban la eficacia de los programas de ejercicios. Posteriormente, en 2006 y 2007, se publicaron 2 revisiones sistemáticas específicas sobre ejercicios en la EA[736, 737].

Sin embargo, las revisiones de mayor calidad metodológica en este tema son las realizadas por la Colaboración Cochrane que se han ido actualizando. En 2001 se publica la primera entrega[738], en 2004 se publicó una nueva edición[739] y en 2008 se publicó la tercera y última actualización[740] que incluye 11 EC. Se ha ampliado la revisión hasta enero de 2009 lo que ha permitido añadir 6 nuevos EC[741-746], que no modifican las conclusiones previas que son las siguientes ([tabla 45](#)):

Tabla 50. Resultados de la revisión sistemática.

AFIRMACIONES BASADAS EN LA EVIDENCIA
Los programas de ejercicios, realizados en domicilio de forma individual o supervisados, son más eficaces que no realizar ejercicios y mejoran la movilidad y la función física
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 a 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

Opinión de expertos

Los EC sólo nos permiten afirmar que los programas de ejercicios son útiles a corto-medio plazo en pacientes con EA con un nivel de afectación intermedia y que el nivel de supervisión influye en los resultados. Para resolver muchas cuestiones prácticas debemos recurrir a otras fuentes de información.

En 2004 se publicaron en formato web los resultados de una encuesta sobre fisioterapia en la EA realizada a miembros del grupo ASAS[747]. Las principales conclusiones y el porcentaje de expertos que lo apoyaban, fueron las siguientes (**tabla 46**):

Tabla 51. Conclusiones de los expertos del grupo ASAS sobre la fisioterapia en la EA.

AFIRMACIONES BASADAS EN LA EXPERIENCIA	PORCENTAJE (%)
La fisioterapia es eficaz en pacientes con afectación axiales y periférica	87%
La fisioterapia está indicada aún cuando el paciente mantiene una postura corporal y movilidad espinal normales	85%
La fisioterapia está indicada cuando el paciente tiene limitación al movimiento en al menos un área de la columna	98%
La fisioterapia está indicada en las fases iniciales (<2 años de evolución)	89%
Si la fisioterapia está indicada en las fases iniciales esta debe darse de forma individual seguida de fisioterapia en grupo	64%
Los pacientes en fases iniciales deben realizar ejercicios diarios en casa	91%
La fisioterapia está indicada cuando la duración de la enfermedad oscila entre los 2 y los 10 años	94%
La fisioterapia está indicada en pacientes con anquilosis completa	45%
Los pacientes de larga evolución deben realizar ejercicios diarios en casa	91%
Si se indica fisioterapia individual o en grupo esta siempre debe incluir educación, instrucciones y ejercicios	96-100%
Si se indica fisioterapia individual, esta siempre debe incluir masaje, ultrasonidos, onda corta o tracción	2-18%
La fisioterapia consigue sobre todo mejorar la función física y el bienestar	92%
Las fases activas de la enfermedad no son contraindicaciones para la fisioterapia	72%
Se pueden asociar AINE si existe una mala tolerancia inicial a los ejercicios	92%

Abreviaturas: ASAS=Assessment of SpondyloArthritis International Society; EA=espondilitis anquilosante; AINE=antiinflamatorio no esteroideo.

¿Qué ejercicios recomendar?

En la selección de los ejercicios influyen un gran número de variables:

1. **Tipo de ejercicio:** flexibilizantes, posturales, aeróbicos, respiratorios, de fortalecimiento muscular, etc.
2. **Objetivos del ejercicio:** dirigidos a mejorar la movilidad o algunas características de los músculos (fuerza, resistencia...)...
3. **Región anatómica:** de una región específica (cervical, dorsolumbar, tórax, cintura escapular, caderas) o englobar varias regiones anatómicas.
4. **Forma de realizarlo:** por ejemplo los ejercicios de flexibilidad se pueden efectuar empleando posiciones estáticas mantenidas al final del recorrido, realizando un impulso previo (método balístico).
5. **Duración y número de repeticiones.**
6. **Frecuencia,** etc.

Para conseguir la máxima eficacia, al recomendar o proponer un programa de ejercicios, es necesario definir con precisión 4 componentes básicos: tipo de ejercicio, intensidad relativa del esfuerzo, duración y frecuencia (número de veces a la semana) del ejercicio.

La primera decisión importante es decidir el tipo de ejercicio.

Tipos de ejercicio

Debemos valorar fundamentalmente tres alternativas:

1. **Ejercicios aeróbicos.** Su objetivo es mejorar la capacidad aeróbica, componente clave de la forma física. Aeróbico significa “con O₂”, y hace referencia al uso de O₂ en la generación de energía muscular. Estos ejercicios utilizan grandes grupos musculares involucrándolos en movimientos repetidos, con aumento de la frecuencia cardiaca, pero sin superar el umbral anaeróbico (hasta 70-85% de la frecuencia cardiaca máxima para la edad). Entre ellos se incluyen ejercicios en carga (caminar, danza) y en descarga (natación, bicicleta).
2. **Ejercicios de fortalecimiento muscular.** Persiguen mejorar la fuerza, resistencia y potencia muscular mediante contracciones musculares contra determinadas resistencias como bandas elásticas, pesas o el propio peso del paciente. Para aumentar la fuerza se recomienda hacer pocas repeticiones con resistencias altas, y para mejorar la resistencia muchas repeticiones con carga baja.
3. **Ejercicios de estiramiento.** Intentan mejorar la flexibilidad muscular y de los demás tejidos blandos para mantener o incrementar, en las articulaciones con tendencia a la rigidez, su capacidad para moverse a través del recorrido articular completo.

Debido a que uno de los síntomas más característicos de las EsA es la rigidez articular, se ha hecho especial énfasis en los ejercicios de estiramiento. Diversos estudios han demostrado que se puede conseguir un incremento pequeño-medio de la flexibilidad vertebral y costal (expansión torácica) tras varias semanas de ejercicios y mantenerlo a medio-largo plazo, si el paciente está motivado y continúa realizándolos de forma regular[748]. Sin embargo, la utilidad de los ejercicios de estiramiento de forma aislada parece bastante limitada, y se ha visto que su efecto sobre la movilidad articular es bastante pequeño[749, 750] y difícil de mantener. Los análisis biomecánicos parecen demostrar que los efectos positivos a medio plazo de los ejercicios de estiramiento se deben a un aumento de la tolerancia al movimiento articular en sus grados finales pero no a un aumento de la longitud del músculo[751]. Incluso

en personas sanas, estos ejercicios sólo consiguen un aumento moderado de la movilidad articular, estimándose un incremento medio de 8°[749].

Por otro lado, cada vez disponemos de más datos sobre la importancia de una actividad física regular, fundamentalmente de tipo aeróbico, en todo tipo de personas[752, 753]. Una reciente revisión[754], concluye que la actividad física regular ha demostrado numerosos beneficios para la salud (disminución del riesgo de muerte prematura, enfermedad coronaria, ictus, hipertensión arterial, DM tipo 2, síndrome metabólico, varios tipos de cáncer, etc.).

La actividad física regular además mejora numerosos parámetros que suelen limitarse en las EsA, como la capacidad cardiorrespiratoria[755], debilidad muscular[756], osteopenia u osteoporosis[152], calidad del sueño[757], fatiga[758], depresión, etc.

Programas mixtos combinando ejercicios aeróbicos y de estiramiento en pacientes con EsA producen mejorías en la capacidad aeróbica, movilidad, actividad de la enfermedad o depresión según algunos estudios[759]. Otro punto de manifiesto que los pacientes con EA que realizaban ejercicio físico de forma habitual, presentaban una buena tolerancia al ejercicio aunque tuvieran asociadas importantes restricciones en la movilidad de la caja torácica[137].

Muchos de los efectos positivos del ejercicio aeróbico sólo se manifiestan tras un periodo prolongado de actividad física regular. Destacamos los resultados de uno de los EC más importantes sobre ejercicios realizado en 154 pacientes con EA[760]. Se comparó un programa mixto de ejercicios (aeróbicos y de flexibilidad), en grupo supervisado, frente a ejercicios realizados en el domicilio sin supervisión durante 9 meses. El grupo con supervisión mejoró más la movilidad, función física y calidad de vida. Los autores prolongaron el EC otros 9 meses y aleatorizaron a los pacientes que habían realizado los ejercicios en grupo y supervisados a continuar con ejercicio supervisado o en domicilio[761]. Observaron que los pacientes que realizaban ejercicios supervisados seguían mejorando en calidad de vida y sensación global de bienestar a pesar de que perdían parte de la mejoría de movilidad que habían logrado en los primeros 9 meses. Es decir, el componente aeróbico, el efecto de la actividad física regular, mejoraba la calidad de vida de los pacientes independientemente de la flexibilidad vertebral.

En resumen, los efectos de los ejercicios de estiramiento aislados son limitados, parecen tener un efecto techo a los pocos meses de su inicio y es difícil, aunque posible, conseguir mantener las ganancias de movilidad obtenidas. El ejercicio aeróbico, sin embargo, mejora numerosos parámetros y su efecto es más marcado cuando se prolonga en el tiempo. El paciente dispone de numerosas alternativas y es más fácil, aunque no es sencillo, mantenerlo en el tiempo. El papel de los ejercicios de fortalecimiento muscular está peor definido aunque parece indudable su utilidad en los pacientes en los que predomina la debilidad muscular.

Recomendaciones según el estadio evolutivo

Recomendación 105. En fases iniciales se recomienda un programa de ejercicio aeróbico [2b, B, 90%]. Cuando el paciente asocia limitación parcial de la movilidad se deben añadir ejercicios de estiramiento [1b, A, 90%]. En los casos que progresan a anquilosis se pueden combinar ejercicios aeróbicos y de fortalecimiento [4, C, 90%].

Los expertos recomiendan los programas de ejercicios en prácticamente todos los pacientes con EA (con menor énfasis en la fase de anquilosis) pero existe un consenso en que los programas deben personalizarse y adaptarse al nivel de afectación. Esquemáticamente podemos distinguir 3 estadios: 1) inicial; 2) intermedio/avanzado; y 3) fase de anquilosis.

1. Fase inicial.

Son pacientes con escasa limitación de la movilidad y mínima repercusión funcional. Ningún EC se ha centrado selectivamente en este subgrupo. Sin embargo, existe un importante estudio prospectivo[762] en el que se objetivó que en pacientes con EA y una evolución menor de 15 años, las actividades aeróbicas de recreo de forma habitual (más de 200 minutos/semana), se asociaron a menor dolor y rigidez, pero sin cambios significativos en la limitación funcional, y en aquellos con una evolución superior a 15 años, los ejercicios de espalda (al menos 5 días a la semana), fueron los que mejoraron el dolor y la función física, observándose una tendencia a una menor progresión en la limitación funcional.

Otro estudio observó que pacientes con EA que practicaban ejercicio físico de 2-4 horas/sem, mejoraban la función y tenían menos actividad respecto a los que no lo realizaban, y los que practicaban más de 4 horas/sem también mejoraban la función física, pero no la actividad de la EA, desafiando así el concepto de "cuanto más ejercicio mejor"[763].

Basándonos en los datos anteriores, y en las directrices del Colegio Americano de Medicina Deportiva[764, 765] y del Instituto de Salud y Servicios Sociales de los EEUU[754], se puede recomendar una actividad física aeróbica de intensidad moderada de al menos 30 minutos la mayor parte de los días de la semana, pudiéndose distribuir el ejercicio en más de un período al día pero la duración de la actividad no debe ser inferior a 10 minutos. Lo ideal es que la duración total de la actividad aeróbica se sitúe entre 2 y 4 horas a la semana. Esta actividad aeróbica debe añadirse a las actividades cotidianas (aseo personal, cocinar, caminar de forma ocasional, ir de compras), o que duran menos de 10 minutos (caminar a sitios cercanos o alrededor del lugar de trabajo, caminar hasta el aparcamiento, sacar la basura).

Algunos detalles técnicos que parecen importantes son: 1) los pacientes que no realizan habitualmente ejercicio deben comenzar a hacerlo con una intensidad y duración baja; 2) hay que establecer inicialmente objetivos de tiempo más que de intensidad del ejercicio realizado, para estimular una actividad moderada y controlada; y 3) alguna molestia de tejidos blandos tras el ejercicio es aceptable pero hay que evitar actividades que produzcan un aumento del dolor que dure más de 1-2 horas.

En resumen, en las fases iniciales de la EA lo ideal sería un programa de ejercicio aeróbico de recreo de la misma intensidad y duración recomendado para la población general, y los ejercicios específicos de espalda para los estadios intermedios-avanzados de la enfermedad. Lo ideal es que la duración total de la actividad aeróbica se sitúe entre 2 y 4 horas a la semana.

2. Fase intermedia-avanzada.

Existen numerosos protocolos en este grupo de pacientes.

A nivel nacional, destacamos el desarrollado en el Hospital de Puerta Hierro de Madrid[746], que consta de 36 ejercicios y un vídeo que facilita su aprendizaje y la realización, y, sobre todo, el programa propuesto por Fernández de las Peñas basado en la técnica de RPG que se ha mostrado superior a los ejercicios de estiramiento convencionales a corto[766] y medio-largo plazo[748].

A nivel internacional, el número de programas de ejercicios disponibles es amplísimo. Algunos están accesibles de forma gratuita a través de la web, como el de la Asociación Inglesa de EA (NASS)[767], que consta de 12 ejercicios muy simples y el propuesto por la Arthritis Research Campaign[768] muy sencillo y que sólo incluye 6 ejercicios con algunas "omisiones" tan significativas como el hecho de no recomendar ningún ejercicio para mejorar el test de Schoberg o la distancia dedo-suelo.

El programa más utilizado en EC es el propuesto por la Asociación Americana de Espondilitis[769]. Consta de 16 ejercicios que se pueden completar en 20-30 minutos. El manual con la explicación de los ejercicios se puede comprar a través de la web pero aún no existe una versión en castellano.

Además de los programas mencionados, que hacen énfasis en los ejercicios de estiramiento, al paciente se le debería recomendar ejercicio aeróbico pero con unas pautas similares a las propuestas por el Colegio Americano de Medicina Deportiva para pacientes adultos con limitaciones físicas de carácter crónico[764, 765].

En resumen, en esta fase lo ideal, probablemente, es la combinación de ejercicio aeróbico adaptado y uno de los programas de estiramiento-fortalecimiento que han demostrado eficacia en EC[748, 766, 769].

3. Fase de anquilosis vertebral.

Aunque existen muy pocos estudios y propuestas al respecto[770], añadir unos ejercicios sencillos que permitan fortalecer los grandes grupos musculares (vertebrales, diafragma, abdominales, etc.) posiblemente es útil y seguro. Los estiramientos forzados y las posturas mantenidas no parecen efectivos y pueden ser peligrosos.

¿Cómo personalizar el programa de ejercicios?

Una vez seleccionado el programa base, lo ideal es intentar personalizarlo. No se han desarrollado aún criterios explícitos de cuándo, cómo y por qué introducir modificaciones en el programa de ejercicios.

Algunas posibilidades serían: 1) excluir las regiones no afectadas, por ejemplo, no incluir ejercicios de flexibilidad cervical en un paciente sin limitación de la movilidad a ese nivel; 2) disponer de variantes de algunos ejercicios para pacientes con algunas características determinadas (edad avanzada, gran limitación de la movilidad); 3) ejercicios alternativos si aparece dolor o no se toleran los seleccionados inicialmente; 4) cambios si existe comorbilidad asociada (artritis periférica significativa); 5) adaptar los ejercicios al nivel de forma física, etc.

Estrategias para mejorar el cumplimiento

Recomendación 106. Para conseguir la máxima eficacia se deben emplear estrategias para aumentar el cumplimiento (educación, supervisión inicial, asociaciones de pacientes, etc.) [4, C, 90%].

En las enfermedades musculoesqueléticas crónicas para que el ejercicio sea eficaz debe mantenerse en el tiempo y conseguirlo no es sencillo, tal y como se ha constatado[748, 766]. El cumplimiento con los programas de ejercicios es habitualmente bueno en los EC durante los primeros meses, sobre todo cuando se realiza una estrecha supervisión, pero tiende a disminuir con el tiempo[771].

El grado en que los pacientes se comprometen con el tratamiento en el centro sanitario y con el componente domiciliario del programa de ejercicios parece tener un papel esencial en el resultado. En la guía de consenso MOVE sobre programas de ejercicios en artrosis de cadera y rodilla[772] se afirma que: “el cumplimiento es el principal predictor del resultado a largo plazo de los ejercicios” y recomienda que “se deben adoptar estrategias para mejorar y mantener el cumplimiento”, lo que probablemente sea cierto también en las EsA.

En una amplia encuesta[773] se observó que la mayor parte de los pacientes con EA realizaban ejercicio pero con una frecuencia y duración muy baja (1-2 veces/semana). El principal obstáculo era "la falta de tiempo" y la fatiga. Sólo un pequeño número de pacientes experimentaban aumento de los síntomas con el ejercicio. Parece que conseguir que un paciente con EA realice ejercicio probablemente sea más fácil que en la población sana, ya que tener mayor discapacidad motiva al paciente para hacer más ejercicio[774].

Numerosos datos indirectos sugieren que hay varias intervenciones/estrategias que favorecen el cumplimiento, sobre todo cuando se combinan entre sí (tabla 46):

Tabla 52. Intervenciones/estrategias que favorecen el cumplimiento del ejercicio pautado.

INTERVENCIÓN/ESTRATEGIA		COMENTARIO/ACLARACIÓN
1	Informar claramente sobre los objetivos y beneficios del ejercicio	Parece un requisito esencial crear la expectativa en el paciente de que los programas de ejercicios pueden ayudarle a mejorar
2	Monitorizar el cumplimiento y la tolerancia	Preguntar sobre el nivel de actividad física, los obstáculos que encuentra para realizar ejercicio
3	Simplificar las recomendaciones	Se ha demostrado que algo tan simple como el número de veces que el paciente tiene que tomar una medicación determina el cumplimiento[775]. Programas con un número limitado de ejercicios y sencillos tendrán más probabilidades de mantenerse en el tiempo
4	Vincular el ejercicio a un hábito cotidiano	Ayudar al paciente a que lo integre en su rutina diaria
5	Enseñar el ejercicio de forma directa y didáctica	La instrucción directa por un profesional (habitualmente un fisioterapeuta) parece ser un factor importante. Utilizar material complementario (sobre todo folletos en los que predominen los dibujos) también parece útil[776]
6	Acceso fácil y gratuito a instalaciones y recursos comunitarios que faciliten la realización de los programas de ejercicios	Aquí pueden jugar un gran papel las asociaciones de enfermos[777, 778]

Medios físicos

Recomendación 107. La aplicación de agentes físicos (TENS, termoterapia, etc.) en regiones sintomáticas puede mejorar el dolor y la sensación de rigidez en algunos pacientes [2b, B, 87,5%].

Los efectos de la aplicación de agentes físicos han sido insuficientemente estudiados en los enfermos con EsA, y en la actualidad se considera que tienen una relevancia terapéutica limitada. A continuación, se resumen los datos más relevantes sobre el papel, sobre todo en la EA, de los principales agentes físicos.

Calor y frío superficial

El objetivo de la aplicación de calor superficial es disminuir el dolor y la rigidez articular. Algunos autores[779] recomiendan utilizarlo antes del ejercicio. Se puede aplicar mediante un gran número de dispositivos y técnicas (infrarrojos, manta eléctrica, duchas calientes, barro), en zonas más o menos amplias del cuerpo, de modo local o general. La aplicación de algunas modalidades como los peloides (barros, lodos o fangos), o los baños de agua caliente, se usan mucho como parte del tratamiento multimodal de los balnearios. El frío, además de reducir el dolor, podría tener un efecto local transitorio disminuyendo la inflamación[780].

En un pequeño estudio[781], se compararon los efectos de aplicar baños de parafina en el raquis y crioterapia en todo el cuerpo a 8 pacientes con EA. La crioterapia producía una ligera mejoría funcional, y la termoterapia cierto empeoramiento. Sin embargo, el escaso número de pacientes no permite extraer conclusiones definitivas. En otro estudio más reciente[782], se comparó el efecto de los barroes calientes (38-40°C), aplicados a 50 pacientes con EA que presentaban afectación axial sin inflamación, con el efecto de barroes fríos (22-24°C), en 21 enfermos con inflamación articular por Are. En estos últimos también se aplicó el barro caliente si no había inflamación. Se observó que los pacientes con Are respondían mejor a los barroes fríos y los enfermos con EA a los barroes calientes. En otra publicación[783], con 88 pacientes (58 con EA) se constató que tanto los baños de agua caliente, con pequeñas cantidades de radón, como la aplicación de peloides a baja temperatura producían mejorías sintomáticas.

Recientemente, se ha descrito en 12 pacientes con EA que la aplicación seriada de calor local ligero a nivel de todo el cuerpo (baños de agua caliente) durante 50 minutos puede producir una reducción del 40-50% de los niveles sistémicos de TNF- α , IL 1 β e IL 6. En un grupo control de otros 12 individuos sanos observaron cambios menos pronunciados que no alcanzaron significación estadística[784]. En otra publicación con 120 individuos con enfermedades reumáticas (11% con EA)[785] tratados con crioterapia de cuerpo entero mediante un chorro de aire enfriado con nitrógeno líquido dirigido al interior de una cabina abierta, la intensidad del dolor mejoró significativamente a corto plazo (durante 90 minutos tras la aplicación), y de forma más débil durante las 4 semanas del periodo de tratamiento. Posteriormente, en otro estudio se utilizó un sistema similar aplicado en una cabina individual cerrada con 10 pacientes (3 con EA) observándose una disminución del dolor y de la actividad inflamatoria, con mejoría funcional. También disminuyeron los niveles de TNF- α e IL 1, y sólo hubo efectos secundarios (cefalea y sensación de frío) en dos casos tras la primera aplicación[786].

Termoterapia profunda (microonda, onda corta y ultrasonido)

La microonda y la onda corta producen calor a varios centímetros de profundidad bajo la piel de las zonas donde se aplica. El ultrasonido, con mayor capacidad de penetración, puede aplicarse sobre zonas dolorosas en la modalidad continua (con efecto térmico), o en la modalidad pulsante (con efecto exclusivamente mecánico). Estas modalidades además pueden combinarse con ejercicios[787], aunque su papel terapéutico es poco valorado por algunos expertos en EA.

La energía ultrasónica también puede usarse para introducir sustancias farmacológicamente activas en el interior del organismo a través de la piel (sonoforesis). La sonoforesis con hidrocortisona es un tratamiento que se ha empleado en la entesitis calcánea de pacientes con EsA, siendo su eficacia similar a la aplicación de láser, pero inferior a la inyección local de GC[686]. El transporte transdérmico del medicamento, puede ser una alternativa a la infiltración en pacientes donde esté contraindicada o cuando el enfermo la rechace. Otra modalidad de aplicar fármacos a través de la piel es mediante corrientes de baja frecuencia (iontoforesis).

TENS

El TENS (transcutaneous electrical nerve stimulation) es la aplicación, con finalidad analgésica, de una corriente eléctrica de baja frecuencia a través de electrodos colocados sobre la piel. Su principal ventaja es la comodidad que representa para el paciente poder aplicárselo en su domicilio mediante aparatos portátiles. Los estudios realizados en pacientes con EsA, aunque favorables, son escasos y de baja calidad metodológica.

Otras modalidades de electroterapia analgésica son las corrientes interferenciales (de media frecuencia), o las corrientes moduladas sinusoidales, que no han demostrado aún (al menos en entesitis) eficacia terapéutica[686]. En un estudio realizado en 58 pacientes con EA[788] se hicieron 2 grupos para comparar el efecto de la asociación de ejercicios y corrientes eléctricas de baja frecuencia, diadinámicas o galvánicas, aplicadas conjuntamente con hidroterapia, mediante electrodos inmersos en el agua, frente a la realización aislada de los ejercicios. En ambos casos, los pacientes experimentaron mejoría importante al finalizar los tratamientos, pero los resultados fueron significativamente superiores en el primer grupo.

Un estudio abierto sugirió la superioridad del TENS frente al placebo en pacientes con EA y dolor que habían respondido mal a otras alternativas terapéuticas[789], hecho que se vió confirmado por un ensayo clínico[790] en 20 pacientes con EA que presentaban dolor y rigidez lumbar refractario a AINE. A 10 se les aplicó TENS activo de baja frecuencia (5 Hz) mediante cuatro electrodos colocados en la región lumbar sobre puntos de acupuntura. En los otros 10 se utilizó TENS falso. En el primer grupo mejoraron más el dolor y la sensación de rigidez después de finalizar el tratamiento, pero no se apreciaron, diferencias significativas en la movilidad, medida con el test de Schoberg y con la distancia dedo-suelo.

Más recientemente, en un estudio prospectivo, 40 pacientes con EA y dolor cervical realizaron tratamiento con ejercicios durante 2 sem, pero mientras un grupo de 20 recibía tratamiento con un AINE, el otro era tratado con TENS y calor superficial aplicado con una lámpara de infrarrojos. Al finalizar el tratamiento, se observó en el primer grupo una reducción del dolor en el 60% de los pacientes, y una mejoría de la movilidad en el 25%. En el segundo grupo, el efecto analgésico ocurrió sólo en el 40%, pero el 75% experimentó un incremento de la movilidad[791].

Magnetoterapia

Esta técnica se basa en la aplicación de campos electromagnéticos pulsantes con finalidad terapéutica, pero carece de efectos térmicos. Desafortunadamente, disponemos de poca información sobre sus efectos en las EsA. En un estudio abierto con pacientes con EsA, se realizaron 25 sesiones, aplicadas 5 días a la semana durante 5 semanas consecutivas. El solenoide estaba colocado sobre la región sacroilíaca y permanecía encendido durante 30 minutos. Se observó una pequeña reducción del dolor, pero los índices de funcionalidad articular no sufrieron cambios[792]. En otro estudio se han publicado resultados similares con la aplicación de magnetoterapia en 6 pacientes con EsA[793].

Láser de baja potencia

El láser consiste en aplicar un haz luminoso, extremadamente puro y de una única longitud de onda, que actúa produciendo, a nivel celular, reacciones fotoquímicas. En la EA se puede usar el láser como un componente más dentro de la aplicación de terapias multimodales [794], preferentemente asociado a ejercicios[787].

Se ha propuesto su utilización en las entesitis calcáneas de pacientes con EsA aunque parece menos efectivo que las infiltraciones de GC[686]. En un estudio[795] realizado en 33 pacientes con EA, se observó que la combinación de 75-100 mg/día de indometacina y 20 sesiones de láser Helio-Neón aplicado en el raquis y en articulaciones periféricas sintomáticas, fue más eficaz que la aplicación aislada del láser. El efecto de la aplicación aislada del láser se consideró comparable al tratamiento con 75 mg/día de indometacina. En un estudio similar[796], se observaron efectos favorables tras la aplicación de láser sobre zonas dolorosas en pacientes con EA y Are y tratamiento multimodal.

Otros medios físicos

Sobre otras alternativas, como la electroestimulación muscular y las tracciones vertebrales intermitentes realizadas con dispositivos mecánicos, no hay ningún dato que apoye su empleo en pacientes con EsA. Las tracciones cervicales pueden ser mal toleradas o, incluso, perjudiciales en casos de fusión vertebral. En casos de afectación de la articulación témporo-mandibular (lo que sucede en el 10-24% de pacientes con EA) puede empeorar los síntomas masticatorios. Además está contraindicado en pacientes intervenidos sobre esta articulación [797, 798].

Terapias manuales

Recomendación 108. Las manipulaciones vertebrales están absolutamente contraindicadas en aquellos pacientes, sobre todo de edad media o avanzada, con EA evolucionada, que presenten inflamación activa y/o columnas rígidas o poco flexibles y/o frágiles o inestables [4, C, 92,5%].

Las terapias manuales incluyen el masaje, las manipulaciones (vertebrales o periféricas) y las movilizaciones pasivas. En los ambientes quiroprácticos, a menudo se asocian entre sí varias de estas terapias y también, con frecuencia, la aplicación de termoterapia o electroterapia.

Masaje

Disponemos de pocos datos sobre la efectividad del masaje en las EsA. Según un estudio aleatorizado de 93 pacientes con EA activa, la combinación de la estimulación con agujas y masajes en la espalda parece tener un efecto beneficioso[799].

Manipulaciones

Las manipulaciones por otro lado, incluyen movimientos rotacionales y de distensión y compresión articular, normalmente efectuados en rangos cortos, y a alta velocidad. Disponemos de pocos datos en pacientes con EA, donde su uso resulta controvertido. Según un grupo de 23 reumatólogos australianos expertos en la EA[800], este tipo de técnicas deben evitarse, tanto por la posibilidad de empeorar los síntomas en la fase aguda[801], como por el peligro potencial de producir lesiones graves, en ocasiones, irreversibles. No obstante, existen defensores de las manipulaciones que se basan en el hallazgo de mejorías con tratamientos quiroprácticos en casos aislados de pacientes jóvenes, casi siempre con afectación leve, de poco tiempo de evolución, y en fases subaguda o crónica[802-804]. La serie de pacientes más larga incluía a 14 pacientes con EA cuya gravedad no se especificaba[805].

En resumen, en casos de pacientes con EA evolucionada e inflamación activa y/o columnas rígidas o poco flexibles y/o frágiles o inestables, la aplicación de fuerzas externas, aunque sean controladas y dirigidas exclusivamente sobre segmentos vertebrales no afectados y efectuadas por terapeutas expertos, podrían provocar lesiones muy graves. En este contexto se han comunicado complicaciones como la lesión medular alta por fracturas o por luxaciones en los segmentos medios o bajos del cuello[806, 807] o agravamiento por una fractura de apófisis transversa de una mielopatía cervical incompleta previa[808].

Movilizaciones

Las movilizaciones son técnicas de tratamiento basadas en la aplicación manual de movimientos, pasivos o activo-asistidos, lentos, repetitivos y rítmicos. En los pacientes con EA van dirigidas a realizar estiramientos musculares y a mejorar la movilidad de articulaciones costovertebrales y de diferentes segmentos de la columna vertebral que aún sean móviles

pero que presentan restricción de su recorrido fisiológico. En un estudio, 6 pacientes con EA completaron 12 sesiones de movilizaciones espinales específicas de 30 minutos adaptadas a cada uno, 2 veces/sem. Se les enseñó, además, cómo realizar en casa los ejercicios de movilización. Cinco mejoraron la movilidad y se redujo la sensación de rigidez percibida con incremento de la mejoría a los tres meses. No se apreció mejoría en los segmentos vertebrales no tratados, utilizados como control. En la mitad de los pacientes se constató una mejoría en el BASFI, pero sólo uno confirmó que había mejorado su rendimiento funcional en las actividades incluidas en esa escala[809].

Balneoterapia

Recomendación 109. La balneoterapia puede recomendarse a pacientes con EsA sin enfermedad activa donde otras terapias más asequibles hayan resultado inefectivas [2b, B, 86,3%].

El tratamiento en los establecimientos denominados “spa” incluye diferentes modalidades terapéuticas que consisten en programas intensivos combinados de balneoterapia y/o hidroterapia con otras intervenciones propias de la medicina física como modalidades pasivas (aplicación de barro caliente, masajes, electroterapia, sauna), ejercicio físico (dentro y/o fuera del agua caliente), relajación y educación para la salud.

La balneoterapia es el empleo de baños en aguas mineromedicinales, procedente de manantiales naturales. A menudo es combinada con otras técnicas de fisioterapia activas y pasivas. También pueden asociarse otros remedios naturales propios de la región como los efectos favorables de determinados climas. En cambio, la hidroterapia se usa los efectos térmicos y mecánicos del agua normal. Además de los efectos de la inmersión en el agua, se pueden aplicar masajes con agua, caliente o fría, mediante chorros o por otros medios. Algunos pacientes con EA pueden realizar con más facilidad los ejercicios dentro del agua que fuera de ella, y aunque tengan una capacidad vital baja toleran bien la terapia dentro de la piscina sin efectos adversos[810].

El spa es muy popular[811] y se ha usado desde tiempos muy remotos en muchos países europeos para el tratamiento de enfermedades músculoesqueléticas crónicas[812]. Su coste, a menudo elevado, es financiado en algunos casos, al menos parcialmente, por los sistemas de salud al considerarse un elemento integral de la medicina convencional. En el Reino Unido y en los EEUU, por el contrario, se consideran parte de las medicinas complementarias. En España también existen numerosos balnearios pero sólo está financiado por el IMSERSO en determinados casos.

Hay diferentes modalidades de tratamientos en spa y sus mecanismos de acción aún no están bien esclarecidos[813], y pueden ser múltiples: de tipo hidromecánico, térmico, de determinadas partículas (radiactivas o no), cambio temporal de ambiente (con reducción del estrés físico y emocional y de las obligaciones habituales laborales y domésticas), asociación con otras terapias, placebo[814].

El efecto analgésico se asocia a relajación muscular e incremento de la movilidad articular y puede estar relacionado con efectos específicos químicos o térmicos. Pueden existir también efectos antiinflamatorios ya que a través del aumento del flujo sanguíneo se produce un mayor aporte de O₂ y una mejor eliminación de radicales libres y citoquinas[815]. No está claro si un hipotético incremento de los niveles plasmáticos de cortisol puede provocar además un efecto inmunosupresor endógeno. Los minerales, las sales y los compuestos gaseosos podrían, también, tener un efecto beneficioso de tipo metabólico tras ser absorbidos a través de la piel

participando en respuestas inflamatorias e inmunológicas[816]. Asimismo, puede producirse una liberación de β -endorfinas [817]. Señalar en este sentido que en pacientes con EA que recibieron tratamiento asociado de balneoterapia y ejercicios durante 3-4 semanas se observó un aumento de citoquinas antiinflamatorias como el TGP- β 1, mayor en los que experimentaron reducción importante del dolor frente a los que no respondieron al tratamiento[818].

Los datos disponibles en la actualidad, sugieren que el tratamiento con spa en pacientes con EA puede producir cierta mejoría, de duración variable, especialmente si se asocia a ejercicios. Una estancia en un balneario puede servir para realizar un programa intensivo de RHB que no podría hacerse de otro modo. Probablemente, aunque mejora la actividad de la enfermedad y los parámetros funcionales a corto plazo, sus efectos beneficiosos, aunque más rápidos, no son significativamente superiores a los del ejercicio aislado[819, 820]. Se puede recomendar, como tratamiento sintomático, sobre todo en casos de EA [735].

Por otro lado un estudio prospectivo analizó 61 pacientes con afectación axial por EA a los que dividieron en 3 grupos: 20 minutos de balneoterapia/día, 5 días/semana durante 3 semanas; balneoterapia mas AINE; y AINE sólo. Todos recibieron tratamiento con ejercicios respiratorios y tratamiento postural 20 minutos/día durante todo el periodo de estudio (6 meses). Hubo mejoría estadísticamente significativa en todas las medidas de resultados en los 3 grupos, que se mantuvo hasta los 6 meses, sobre todo en los dos primeros grupos. Concluyeron que la balneoterapia podía ser un tratamiento efectivo y seguro, consiguiendo mejoría suficiente incluso de modo aislado y de manera costo-efectiva[821].

En la última revisión Cochrane[740] se han observado beneficios modestos cuando se combinan balneoterapia y ejercicios. En uno de los estudios incluidos, la terapia combinada de balneoterapia y ejercicios resultó ser, además, costo-efectiva[822]. No obstante, estos datos económicos holandeses no pueden ser extrapolados a otros países ya que los sistemas sanitarios son muy diferentes[823].

En un estudio que no incluía ejercicios[824], compararon, en 28 pacientes con EA de larga evolución, los efectos de la exposición a las características climáticas únicas del mar Muerto asociadas a balneoterapia frente a los efectos del clima asociados a baños en piscina de agua dulce, a 26-28º C. Se encontró mejoría en el BASDAI, dolor y movilidad espinal en todos los pacientes sin diferencias significativas entre los grupos. Los efectos favorables del clima también se apreciaron otro estudio[825], sobre todo para pacientes varones, y en uno prospectivo[819] efectuado en pacientes con enfermedades reumáticas, entre ellos pacientes con EA.

Finalmente, en un estudio piloto, 24 pacientes con EsA y EII, fueron aleatorizados a dos grupos: 12 controles y 12 tratados con un ciclo terapéutico de dos semanas de duración de 12 sesiones de tratamiento con aplicaciones de barro caliente en toda la espalda durante 15 minutos seguido de inmersión en un baño termal. El tratamiento fue bien tolerado, sin reagudizaciones intestinales, y mejoraron los síntomas vertebrales y la función, que se mantuvo durante varios meses[826].

Terapia ocupacional

Recomendación 110. La terapia ocupacional y la prescripción de ayudas técnicas pueden estar indicadas en casos avanzados cuando los déficits existentes empiezan a originar algún tipo de limitación funcional para efectuar adecuadamente las actividades cotidianas [1b, A, 87,5%].

La terapia ocupacional incluye un amplio conjunto de actividades terapéuticas. En los enfermos con EA puede estar indicada en los casos más avanzados, cuando los déficits existentes empiezan a originar algún tipo de limitación para efectuar adecuadamente las actividades cotidianas. Las diferentes intervenciones propias de la terapia ocupacional pueden realizarse de forma aislada o combinada, y sus objetivos son:

- 1) Evaluación y reeducación de las actividades de la vida diaria (AVD) básicas (vestido, calzado, aseo) e instrumentales (tareas domésticas, actividad laboral, transporte, tiempo libre);
- 2) Educación sobre normas posturales y de protección articular (carga de pesos, modificación de actividades), y sobre estrategias para reducir la fatiga (principios de conservación de la energía);
- 3) Selección, consejo e instrucción sobre el empleo de ayudas técnicas y adaptaciones (en el domicilio y/o en el puesto de trabajo).

Se ha publicado un estudio aleatorizado controlado con 27 pacientes con EA, en los que el tratamiento farmacológico y la terapia ocupacional durante 4 meses parecían tener efectos sinérgicos favorables sobre el dolor, la función y la discapacidad. La terapia ocupacional, con un enfoque integral y de forma individual, duró 6 horas distribuidas en 3 sesiones e incluía: información sobre la EA y su tratamiento, entrenamiento en las AVD relevantes, normas de protección articular y conservación de energía, instrucciones sobre posturas y consejos sobre posicionamiento, recomendaciones para efectuar adaptaciones domiciliarias, consejos sobre actividades de ocio y trabajo, y ejercicios domiciliarios. Por ello la terapia ocupacional se puede considerar como una herramienta valiosa, cuando la EA está estable y bien controlada, para mejorar el estado de salud de los pacientes[827].

Dispositivos ortopédicos

Productos de apoyo (ayudas técnicas)

Según la más reciente normativa de la Asociación Española de Normalización y Certificación (AENOR)[828], las llamadas ayudas técnicas, deben pasar a denominarse productos de apoyo. Se definen como cualquier producto incluyendo dispositivos, equipos, instrumentos, tecnología y software diseñado y fabricado especialmente o disponible en el mercado para prevenir, compensar, controlar, mitigar o neutralizar deficiencias, limitaciones de la actividad y/o restricciones en la participación de las personas con discapacidad.

Debe valorarse su uso en pacientes con enfermedad avanzada que presenten dificultades para realizar AVD básicas o instrumentales debido a la enfermedad que no hayan mejorado con otras técnicas de fisioterapia o adecuando convenientemente el entorno. Estos dispositivos pueden ayudar a conservar la independencia en las actividades cotidianas y aumentar la calidad de vida. Normalmente es necesario un breve periodo de entrenamiento con un terapeuta ocupacional.

Los productos de apoyo existentes en el mercado son muy variados[829]. Los más utilizados en pacientes con EA van dirigidos a disminuir las limitaciones funcionales en el aseo personal, el vestido de la parte inferior del cuerpo y la movilidad proporcionando, además, seguridad al realizar esas tareas. En el caso de que no se puedan coger objetos caídos en el suelo existen en el mercado pinzas alcanzadoras que permiten llegar a ellos sin necesidad de flexionar el tronco o las caderas. Además, el enfermo discapacitado por EA debe aprender a colocar al alcance todos los objetos que precise para efectuar una tarea, de modo que evite desplazamientos innecesarios que provoquen fatiga.

La deformidad cifótica dorsal y/o la postura fija del cuello en flexión pueden impedir la visión horizontal y limitar la independencia en algunas AVD como la comunicación interpersonal, la conducción de un coche, caminar cuesta abajo o la higiene personal. Si son muy marcadas, pueden originar alteración del equilibrio por desplazamiento hacia abajo y hacia delante del centro de gravedad, que se acentúa si se asocian flexos de las caderas. El balance articular funcional de la cadera es de 120º de flexión, 20º de abducción y 20º de rotación externa[830]. Con este rango es posible, siempre que no existan otros impedimentos, realizar las AVD básicas[831].

A continuación, mostramos ejemplos de productos de apoyo y sus indicaciones ([tabla 47](#)).

Tabla 53. Recomendaciones y productos de apoyo para las actividades de la vida diaria.

ACTIVIDAD	RECOMENDACIONES Y PRODUCTOS DE APOYO
Aseo personal	- Utilizar la ducha en lugar de la bañera
	- Instalar barras de apoyo o asideros en la pared y asientos de ducha
	- Alfombrillas antideslizantes, colocadas tanto dentro como a la salida de la ducha
	- Esponjas de mango alargado
Retrete	- Elevador del asiento
Vestido	- Zapatos sin cordones o con cordones elásticos
	- Calzadores de mango alargado
	- Calzadores para medias o calcetines
	- Tiras elásticas sujetas al pantalón, a la falda o a la ropa interior
Dormir	- Evitar las almohadas altas que mantengan una excesiva flexión cervical
Desplazamiento	- Silla de rueda
	- Zapatos con suela deslizante
Deporte	- Evitar deportes de alto impacto o aquellos que impliquen movimientos bruscos de la espalda
Conducción	- Espejos adicionales: <ul style="list-style-type: none"> • Espejos retrovisores interiores centrales adicionales panorámicos • Espejos retrovisores interiores centrales suplementarios convexos • Espejos retrovisores interiores giratorios • Espejos retrovisores laterales adicionales giratorios • Lentes de aparcamiento
	- Para aparcar marcha atrás es desabrocharse el cinturón de seguridad

Por otro lado, en la EA puede estar limitada la posibilidad de desplazamiento. En casos seleccionados pueden ser útiles las ayudas para caminar (bastones, muletas y andadores)[832], y excepcionalmente el empleo de sillas de ruedas, sobretodo en periodos de dolor muy intenso[833]. Cuando se pueda caminar con o sin ayudas, es preciso hacerlo con seguridad para no sufrir caídas. Los pacientes con EA avanzada son susceptibles de sufrir, incluso con traumatismos leves, fracturas y/o luxaciones vertebrales[153], habitualmente por hiperextensión[834], que pueden originar déficits neurológicos graves como tetraplejia[835], o lesiones de cola de caballo[836]. Algunos tipos de deporte también pueden incrementar el riesgo de estas lesiones[733]. De hecho, la posibilidad de sufrir lesión medular es 11,4 mayor en pacientes con EA que sin ella[837]. Es importante prevenir caídas durante tareas relacionadas con el movimiento, como la marcha. Para prevenirlas, se pueden usar, además de las ayudas para la marcha, zapatos con suela no deslizante.

Los accidentes de circulación son también una causa común de fracturas en pacientes con EA[838], siendo necesario extremar las medidas habituales de seguridad. Algunos pacientes

además se quejan de dificultad para conducir debido a una importante reducción de la movilidad cervical y/o a dolor del cuello. En una encuesta realizada a 55 pacientes con EA, 36 presentaban dificultades para conducir. La mitad de ellos era por culpa del cuello pero sólo 6 usaban espejos adicionales para compensar la disminución de movilidad del mismo[839]. Los autores sugieren que los pacientes con dolor cervical intenso o con menos de 30º de rotación deben ser evaluados y recibir información sobre alternativas para compensar sus limitaciones. También puede resultar problemático circular marcha atrás, entrar y salir del coche y/o sentarse adecuadamente[840]. En un estudio, 50 conductores (16 con EA y restricción de la movilidad cervical), se objetivó que la mayoría de éstos encontraban inadecuados los espejos retrovisores exteriores laterales y el espejo interior convencional para ver adecuadamente el campo visual de tráfico (sobre todo en cruces, incorporaciones, cambios de carril y al aparcar marcha atrás), con dificultad para realizar una conducción segura[841].

Esto puede compensarse con: a) espejos retrovisores interiores centrales adicionales panorámicos. Son unos 15 cm más anchos que los convencionales y van colocados encima o en lugar del espejo retrovisor normal; b) espejos retrovisores interiores centrales suplementarios convexos. Se colocan encima o en lugar del espejo retrovisor normal. Sus principales problemas son que distorsionan la imagen (haciendo difícil juzgar la distancia o la velocidad de los vehículos que se aproximan por detrás), y que no cubren todos los ángulos muertos. Puede ser necesario añadirles una superficie antideslumbramiento; c) espejos retrovisores interiores giratorios. Van situados sobre el salpicadero o el parabrisas y sujetos por medio de sistemas de ventosa. En la mayoría de los casos se colocan a una distancia intermedia entre el espejo retrovisor interior original y el lateral del vehículo. Las vibraciones pueden resultar un problema para su estabilidad; d) espejos retrovisores laterales adicionales giratorios. Se colocan encima de los convencionales y pueden moverse independiente de aquellos. Aunque pueden reducir los puntos ciegos, no los eliminan completamente; y e) lentes de aparcamiento. Sirven para facilitar la visión posterior al aparcar marcha atrás. Se colocan mediante un sistema de succión (ventosa) en la ventana de atrás del vehículo. Mirando al espejo retrovisor central se puede ver un reflejo del área situada inmediatamente detrás del coche. No pueden usarse si el coche tiene una inclinación de la ventana posterior menor de 30º con respecto a la horizontal o si el cristal está empañado, y en los coches con puerta trasera ese espejo puede descolocarse al abrirla. Otra opción más simple para aparcar marcha atrás es desabrocharse el cinturón de seguridad lo que permite girar el tronco.

Ortesis

No disponemos de información suficiente que apoye o desaconseje su prescripción en los pacientes con EA. En las extremidades, el uso de dispositivos ortopédicos en estos enfermos quedaría restringido a las ortesis plantares de descarga como parte del tratamiento de algunos casos de dolor ligero o moderado por entesitis calcánea[683]. Algunos autores[770, 842] recomendaron, de modo empírico, el empleo de ortesis rígidas de tronco, fabricadas a medida en termoplástico, para pacientes con EA sin anquilosis, en los que no se lograba mejorar la postura anormal dorsolumbar con ejercicios regulares intensivos, o cuando la deformidad progresaba con rapidez. Estas ortesis proporcionaban no sólo fuerzas pasivas sino que estimulaban también al paciente a realizar una autocorrección activa, por “huida de los apoyos”. Recomendaban usar los corsés todo el día y retirarlos sólo para hacer los ejercicios y, normalmente, para dormir. Su empleo es muy discutido ya que en la EA una inmovilización prolongada es un elemento favorecedor de la rigidez. En casos de inestabilidad o en presencia de fracturas o luxaciones vertebrales las ortesis pueden ser, a veces, una alternativa a la

intervención quirúrgica o formar parte del tratamiento postoperatorio[807, 834, 843-848], aunque no siempre son bien toleradas[849].

Tratamiento multidisciplinario

Los abordajes multidisciplinarios son difíciles de evaluar y dependen principalmente de los tipos de intervención que combinan. Actualmente sabemos muy poco sobre la relación coste-beneficio y las ventajas que aportan.

En un amplio estudio de 236 pacientes con EA se observó, tras un tratamiento de RHB en régimen de ingreso de 2 semanas de duración, una mejoría en actividad, limitación funcional, movilidad y valoración global de la enfermedad[850]. En otro estudio con pacientes con EsA[851], también observaron una mejoría significativa en varios parámetros de movilidad (distancia dedo-suelo, expansión torácica, rotación toracolumbar, flexión lateral, rotación interna de cadera), tras un tratamiento intensivo en régimen de ingreso.

Desafortunadamente, la mejoría obtenida tras un tratamiento intensivo hospitalario de RHB tiende a declinar con el paso del tiempo. En una publicación constataron que tras finalizar un programa de RHB de 3 semanas, el 88,5% de los pacientes consiguieron alcanzar una respuesta ASAS20. A las 6 semanas, este porcentaje era del 59,6%, y a las 12, del 32,7%[852]. En el único EC sobre tratamiento multidisciplinario, se comparan 3 alternativas: 1) tratamiento hospitalario con ejercicios aeróbicos y de estiramiento supervisado, hidroterapia, masaje y corrientes analgésicas interferenciales; 2) hidroterapia ambulatoria; y 3) ejercicios domiciliarios. Los grupos de tratamiento en régimen hospitalario y con hidroterapia ambulatoria inicialmente mejoraron más el dolor, rigidez y varios parámetros de movilidad, pero, el grupo que realizó ejercicios domiciliarios mejoró de forma más constante. Sin embargo, a los 6 meses no había diferencias entre los 3 grupos[853].

El efecto de combinar tratamientos farmacológicos y no farmacológicos ha sido poco analizado. Existe un estudio piloto donde se realizaba un programa de RHB durante 3 semanas en régimen de hospitalización basado principalmente en ejercicios. A los 6 meses efectuaron el mismo programa pero combinado con la administración de anti-TNF. Los resultados fueron significativamente mejores con la segunda alternativa a nivel de actividad de la enfermedad, limitación funcional y calidad de vida[854].

En resumen, la evidencia actual es insuficiente para extraer conclusiones sobre el modelo más eficaz y eficiente para abordar los casos complejos y sobre la mejor forma de combinar los tratamientos. La RHB multidisciplinar en régimen de ingreso hospitalario podría estar indicada en pacientes con enfermedad activa y rápido deterioro funcional que limita las actividades cotidianas[779].

6.3. Tratamiento local e intraarticular

Infiltraciones locales con glucocorticoides

Recomendación 111. En pacientes con EsA se recomienda valorar el uso de infiltraciones locales con GC (intra o periarticulares), en casos refractarios a los tratamientos convencionales y/o con gran componente inflamatorio, a nivel de las entesis y bursas [4, C, 90%], articulaciones periféricas [5, D, 90%], y sacroiliacas [1c, A, 90%] siempre valorando la accesibilidad y los posibles efectos secundarios.

La realización de infiltraciones articulares y periarticulares con GC es una práctica muy extendida en la consulta de reumatología.

El objetivo puede ser diagnóstico y/o terapéutico. Con su realización, se intenta una recuperación funcional más rápida que la que ocurriría con el uso de tratamientos convencionales (AINE, GC orales, analgésicos), además de un adecuado control del dolor.

En la mayoría de artropatías inflamatorias en las que se usan, pueden considerarse como un tratamiento adyuvante ya que no modifican el curso de la enfermedad.

En la **artritis periférica**, su empleo es especialmente beneficioso en casos de afectación oligo o monoarticular, aunque también se usan en formas poliarticulares. En estos últimos casos, la infiltración de las articulaciones más afectadas y que producen discapacidad, ayudará para la recuperación de la función física de estos pacientes.

En otras ocasiones, la presencia de comorbilidades que desaconsejan el uso de AINE (HTA, insuficiencia renal, patología péptica), ayuda en la elección de estas terapias locales.

Al igual que ocurre con el resto de artropatías inflamatorias, los pacientes con EsA y afectación periférica pueden beneficiarse de las terapias locales intraarticulares con GC.

En las **entesitis**, también pueden ser muy eficaces, y aunque existe controversia al respecto, ya que hay autores que no las recomiendan por el riesgo potencial de roturas tendinosas, la experiencia clínica avala su uso, eso sí, siempre teniendo en cuenta sus posibles efectos secundarios[181, 182]. Por otro lado, debemos señalar que las infiltraciones con GC en la bursitis retrocalcánea (que aparece en la mayoría de los casos de entesitis Aquilea), además mejoran la entesitis Aquilea[92, 183].

En la **coxitis** sintomática con inadecuada respuesta a AINE o GC orales, la infiltración de GC bajo control de imagen (ECO o TAC) puede producir mejoría[3, 179].

Siguiendo con las articulaciones **sacroiliacas**, se ha demostrado efecto favorable tras la infiltración con GC en situaciones de mala respuesta a AINE. En un estudio prospectivo se objetivó la eficacia de esta técnica en 25 de 30 pacientes con sacroileitis rebelde a tratamientos convencionales, manteniéndose la mejoría del cuadro clínico casi un año tras la técnica, realizándose el seguimiento con RM[177]. Dos pequeños EC doble ciego controlado con placebo, también han evidenciado este beneficio[175, 176], aunque en otro estudio reciente no se observó una mayor respuesta clínica a la infiltración con GC de las articulaciones sacroiliacas de enfermos con dolor lumbar inflamatorio y sacroileitis respecto a aquellos otros que sólo tenían patología mecánica[178].

Recomendación 112. Se recomienda infiltrar con GC de liberación lenta [5, D, 87,1%].

El tratamiento local de primera elección son los GC depot (de liberación lenta). Cuando éstos han fracasado, generalmente se acepta un número máximo de 3 infiltraciones, se podría considerar el uso de la sinoviortesis isotópica.

Son varias las preparaciones de GC que pueden ser empleadas. En un principio fue el acetato de hidrocortisona el más empleado, aunque su escasa potencia y vida media corta, dió paso al uso de otros de mayor duración y eficacia. En la actualidad, se utilizan la betametasona (Celestone® Cronodose), el acetato de metilprednisolona (Depo Moderín®), el acetato de parametasona (Cortidene® Depot) y el acetónido de triamcinolona (Trigón® Depot). También existe el hexacetónido de triamcinolona (Hexatrione®) que posee una vida media más larga, prolongándose su efecto intraarticular durante varios meses, pero en la actualidad no se comercializa en España.

Existen algunos datos aislado sobre el uso de terapias biológicas en infiltración intraarticular, y se ha comprobado cierto beneficio con IFX en monoartritis persistentes[855, 856].

Sinoviólisis radioisotópica (radiosinovectomía)

Recomendación 113. En pacientes con EsA se recomienda valorar de forma individual la radiosinovectomía en casos de sinovitis crónica que produzca dolor y/o discapacidad, refractarios/con intolerancia a tratamientos convencionales (incluyendo la infiltración con GC) [2b, B, 81,4%].

La sinoviólisis radioisotópica, también llamada sinoviortesis radioisotópica o radiosinovectomía, consiste en la administración intraarticular de una suspensión coloidal de partículas marcadas con un radioisótopo, que produce una destrucción sinovial (sinoviólisis), lo que mejora a medio y largo plazo los síntomas inflamatorios. Habitualmente, en la sinoviortesis se utilizan radionucleidos β -emisores, ya que tienen más penetración tisular que las partículas α .

La sinoviortesis ha sido llevada a cabo, desde sus comienzos en 1950, con oro¹⁹⁸, itrio⁹⁰, renio¹⁸⁶, erbio¹⁶⁹, radio²²⁴, fósforo³², samario¹⁵³, disprosio¹⁶⁵, y holmio¹⁶⁶.

Los productos más utilizados son el itrio⁹⁰ para la rodilla, el renio¹⁸⁶ para cadera, hombro, codo, carpo y tobillo y el erbio¹⁶⁹ para las articulaciones MCF, MTF e IF[857].

La sinoviortesis isotópica puede ser útil en casos de artritis persistente en las EsA, con resultados similares a los observados en pacientes con AR[858]. Recordar que aproximadamente un 25% de los pacientes con EA presentan artritis periférica en algún momento en la evolución de su enfermedad, generalmente oligoarticular, siendo las localizaciones más frecuentes suelen ser rodilla y tobillo, por lo que en pacientes refractarios a AINE, esteroides y FAME pueden ser susceptibles a la radiosinovectomía. La persistencia de coxitis rebeldes a pesar de los tratamientos convencionales, representa otra indicación de esta técnica.

Importante señalar que al menos en un estudio donde la mayoría de pacientes eran AR y sinovitis refractaria a infiltraciones con GC, no se pudo demostrar que en estos pacientes la sinoviortesis con radio fuese claramente mejor que la infiltración con GC[859]. Teniendo en cuenta además los posibles eventos adversos de esta técnica, su indicación debe valorarse individualmente sólo en caso de fracaso de la infiltración con GC y no disponer de otras técnicas de tratamiento local.

Recomendación 114. Se recomienda la asociación de GC en la sinoviólisis [4, C, 90%].

El brote de artritis post-inyección está descrito como evento adverso relacionado con esta técnica, por lo que se aconseja administrar GC junto con el radioisótopo[860]. Otros eventos adversos son quemaduras en la piel que puede derivar en despigmentación de la misma[861].

Recomendación 115. No se recomienda el uso de la sinoviólisis en pacientes con EA que no hayan completado su maduración ósea [5, D, 86,7%].

Por otro lado, este tratamiento no se aconseja en pacientes que no hayan completado su maduración ósea, ya que esta puede verse alterada y provocar importantes disfunciones.

Sinoviólisis química

La sinoviólisis química consiste en la administración intraarticular de un agente químico capaz de producir necrosis del tejido sinovial. Ha sido realizada con varios productos, tales como ácido ósmico, agentes alquilantes, MTX y antibióticos. El agente más utilizado es el tetróxido de osmio[862]. Constituye un procedimiento que con frecuencia es doloroso y que puede ocasionar alteración del cartílago articular.

6.4. Tratamiento quirúrgico en las EsA

Objetivo del tratamiento quirúrgico

El objetivo del tratamiento quirúrgico es eliminar o reducir el dolor y la rigidez articular. El tratamiento quirúrgico en los pacientes con EsA en general, y con la EA en particular, se centra fundamentalmente en la articulación de la cadera y columna vertebral, que son las zonas de la anatomía que se afectan con mayor frecuencia o con mayor gravedad.

Cirugía en la columna vertebral

Recomendación 116. En pacientes con EsA se recomienda recurrir a la cirugía de columna en casos muy seleccionados con dolor o discapacidad importantes refractarios al tratamiento médico [2c, B, 80%].

Un número significativo de pacientes puede desarrollar una deformidad cifótica, que en algunos casos puede dificultarles en gran medida las actividades diarias mermando su calidad de vida. Aunque esta alteración es más frecuente en la región toracolumbar, también puede aparecer en la región torácica alta y columna cervical. Esta deformidad puede ser corregida mediante osteotomías vertebrales, que pueden mejorar el balance y visión horizontal, y aliviar la presión intraabdominal.

Las indicaciones de las osteotomías vertebrales dependen de la extensión y grado de afectación funcional, posibilidad de corrección, capacidad del paciente para asumir los riesgos, y aceptar las medidas de RHB postoperatorias[863, 864]. Siempre hay que realizar una cuidadosa valoración clínica, para identificar las causas subyacentes de la deformidad, y actuar sobre ellas, así por ejemplo un paciente que puede presentar una aparente deformidad raquídea, realmente puede padecer una flexión de ambas articulaciones de la cadera, que producen una bascula pélvica, que requerirá un tratamiento quirúrgico previo, y que en muchos casos es suficiente para devolver la funcionalidad.

En general, sus resultados van a depender del nivel al que se haga la osteotomía, la lordosis y cifosis preexistentes, la posición de la pelvis, y el grado de rigidez de las caderas.

El lugar de la osteotomía vendrá marcado por la localización de la cifosis[865]. La más frecuente de ellas es la osteotomía lumbar, de la que hay tres variedades: osteotomía en cuña abierta; osteotomía a varios niveles; y osteotomía en cuña cerrada[866]. Los rangos de corrección varían entre 10° y 60° según las series[867-877]. La osteotomía en cuña abierta se asocia con un mayor número de complicaciones vasculares, pérdida de la reducción, y es la única hasta la fecha asociada a complicaciones neurológicas permanentes[867, 878]. Por otro lado, la osteotomía a varios niveles, es más exigente técnicamente, y presenta un mayor número de complicaciones relacionadas con los implantes metálicos[870]. Finalmente, la osteotomía cerrada en cuña, es la que parece tener mejores resultados[863].

La osteotomía se realiza con menos frecuencia que en otros niveles de la columna, y a nivel cervical su objetivo es conseguir un ángulo mentón-cejas de 0° con respecto al plano vertical. Esta intervención consiste en la resección del arco posterior de C-7 y la porción inferior de C-6. Se trata de una técnica quirúrgica muy exigente, y no exenta de complicaciones neurológicas, siendo la más frecuente de ellas la radiculopatía de la raíz C-8[864].

Cirugía de columna con otras indicaciones diferentes a las expuestas es infrecuente. Existe una revisión en pacientes con EA, fractura de columna y déficit neurológico, que compara el abordaje quirúrgico frente al conservador en el que no se han evidenciado diferencias entre grupos salvo en que en el grupo quirúrgico la estancia media hospitalaria así como los costes

fueron superiores[879]. Por otro lado, en pequeñas series de casos se ha constatado un elevado índice de mortalidad[843, 880].

Cirugía en la cadera

Recomendación 117. En pacientes con EsA se recomienda la artroplastia de cadera en pacientes con dolor o discapacidad importantes refractarios al tratamiento médico y evidencia de daño estructural [2b, B, 95,7%].

Alrededor de la tercera parte de los pacientes con EA presentan afectación de la cadera, con un 90% de bilateralidad[881]. Las alteraciones iniciales son similares a las que aparecen en otras enfermedades reumáticas, pero a la larga pueden producir anquilosis y contracturas en flexión de la articulación, lo que unido a la cifosis toraco-lumbar, puede comprometer seriamente la capacidad de deambulación, y por lo tanto, las actividades cotidianas de estos pacientes.

La intervención de elección en estos casos es la artroplastia total de cadera, al igual que en otras enfermedades reumáticas que destruyen esta articulación. Sin embargo, estos pacientes poseen una serie de características que los diferencian del resto con otras enfermedades reumáticas. Habitualmente se trata de varones jóvenes (con edades medias en torno a los 40 años)[882], con las extremidades superiores conservadas, y por tanto, con un buen potencial para deambular. Este hecho es favorable para la recuperación funcional inmediata, pero tiene efectos negativos a largo plazo, ya que suelen requerir recambios de la artroplastia. Sin embargo, se estima que la supervivencia de la prótesis puede ser del 90% a los 10 años, pudiendo ser del 65% a los 20 años[883, 884]. También hay evidencia de que la supervivencia del recambio de la artroplastia puede ser del 61% a los 20 años.

También hay que tener en cuenta la tendencia a producirse calcificaciones de las partes blandas, lo que teóricamente va a producir un número elevado de calcificaciones periarticulares, que pueden llevar incluso a la reanquilosis de la articulación de la cadera[881, 885-890], por lo que es recomendable realizar una profilaxis postoperatoria, que puede realizarse con el uso de AINE.

Aún con todo ello, en diversas cohortes prospectivas se ha puesto de manifiesto la eficacia de la artroplastia de cadera en estos pacientes. Más de un 80% de los mismos consiguen un gran alivio del dolor, y cerca del 50% una excelente recuperación funcional[884].

Los motivos principales para indicar la artroplastia total de cadera en estos pacientes son el dolor y la limitación de la movilidad del miembro inferior. La movilidad preoperatoria de estos pacientes es variable, y suele estar relacionada con la edad y el curso de la enfermedad.

Por otro lado, otro aspecto a considerar es la elección de la artroplastia cementada o no cementada, que estará en función de la calidad del hueso y la edad del paciente. Actualmente, lo habitual es optar por un cotilo poroso (no cementado), debido a su mejor integración y duración.

Otras consideraciones

En todas estas intervenciones quirúrgicas, hay que tener presente los problemas relacionados con la anestesia que pueden presentar estos pacientes. Por un lado, ya la flexión de la columna cervical puede dificultar en gran medida la intubación, lo que obliga en muchos casos a realizarla mediante fibrobroncoscopia. Pero también hay que tener en cuenta la falta de movilidad de la caja torácica, por los problemas ventilatorios que pueda acarrear[891].

De la misma manera resulta de vital importancia el tener en cuenta que muchos de estos pacientes están en tratamiento con GC, FAME y/o terapias biológicas, y que pueden requerir actuaciones especiales durante el periodo perioperatorio.

6.5. Radiación

Recomendación 118. No se recomienda el uso de la radiación como tratamiento de las EsA [2b, B, 94,3%].

La radiación local ha sido un tratamiento que se utilizó en las EsA en décadas previas. Estudios observacionales[892-894] e incluso un EC[895] mostraron que la irradiación de la columna y articulaciones sacroiliacas en pacientes con EA produjo alivio del dolor durante al menos 12 meses. Sin embargo, está más que demostrado su potencial carcinógeno, especialmente para el desarrollo de leucemia y otros cánceres en las zonas irradiadas, en comparación con pacientes que no recibieron esta terapia[896-899].

Por otro lado, el uso de tratamiento intravenoso con el isótopo radioactivo radio (Ra^{224}) también tuvo su hueco hace décadas, pero ya no está disponible en muchos países. Se utilizó a dosis altas para el tratamiento de diversas enfermedades óseas incluyendo la EA, pero se abandonaron debido a los inaceptables eventos adversos asociados a estas dosis[900]. Sin embargo, en algunos países se utilizan actualmente dosis bajas de radiación intravenosa con Ra^{224} . Este, en estudios observacionales, se ha mostrado eficaz en pacientes con EA para controlar el dolor y la rigidez (no se disponen de datos claros en cuanto a la función)[901-907]. Pero la toxicidad producida por esta terapia sigue siendo un gran inconveniente, ya que produce (entre otros), un aumento en la incidencia de leucemia mieloide y cánceres óseos en estos pacientes en comparación con la población general.

7. Manifestaciones extra articulares

7.1. Uveítis

Consideraciones generales

Recomendación 119. Las uveítis deben considerarse como urgencias médicas, e instaurarse un tratamiento precoz y agresivo para minimizar el riesgo de desarrollar complicaciones oculares [5, D, 90%].

En sentido estricto, la uveítis se define como inflamación del tracto uveal. En la práctica clínica, este término se emplea de manera más amplia para describir los procesos inflamatorios que afectan tanto al tracto uveal (iris, cuerpo ciliar y coroides) como a las estructuras adyacentes (vítreo, retina, nervio óptico y vasos).

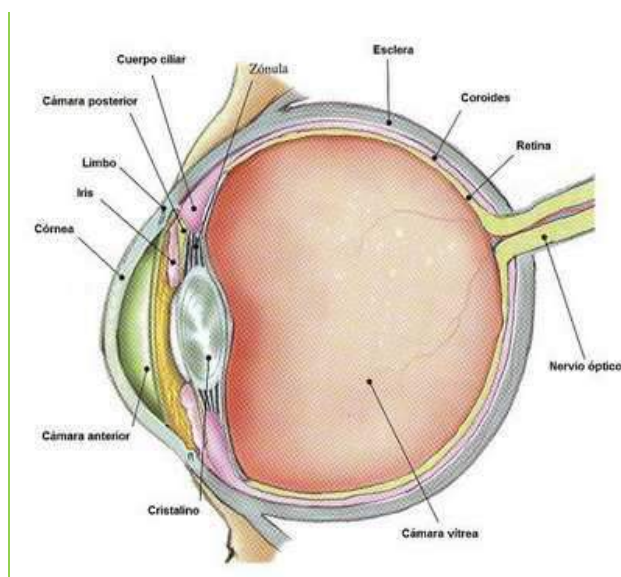
Para establecer su clasificación, se han revisado recientemente algunos aspectos de la nomenclatura de las uveítis que deben ser conocidos para homogeneizar el lenguaje, si bien quedan algunos parámetros inflamatorios pendientes de estandarizar[908].

La clasificación anatómica (tabla 54, figura 17) continúa estableciéndose en función de la localización primaria de la inflamación, y así se distinguen uveítis anteriores, intermedias, posteriores y panuveítis (de acuerdo con Grupo de Estandarización de la Nomenclatura, SUN[908]).

Tabla 54. Clasificación anatómica de las uveítis[908].

Clasificación anatómica		
Tipo de uveítis	Localización	Incluye (subtipos)
Uveítis anterior	cámara anterior	- iritis - iridociclitis - ciclitis anterior
Uveítis intermedia	cavidad vítrea	- pars planitis - ciclitis posterior
Uveítis posterior	retina o coroides	- coroiditis focal, multifocal, difusa - corioretinitis - retinocoroiditis - retinitis - neuroretinitis
Panuveítis	cámara anterior, vítreo y retina o coroides	- todo lo previo

Figura 17. Estructura anatómica del ojo humano.



Como parámetros descriptivos de las diferentes formas anatómicas de uveítis, se utilizan una serie de categorías como el inicio (súbito o insidioso), la duración (limitada o persistente) y el curso (agudo, crónico o recidivante), ver tabla 55.

Tabla 55. Parámetros descriptivos de las uveítis[908].

PARÁMETROS DESCRIPTIVOS		
CATEGORÍA	DESCRIPTOR	DEFINICIÓN
Inicio	Súbito	-
	Insidioso	-
Duración	Limitada	< 3 meses de duración con tratamiento adecuado
	Persistente	> 3 meses de duración
Curso	Agudo	episodio de inicio súbito y duración limitada
	Recurrente	episodios repetidos con periodos de inactividad sin tratamiento > 3 meses
	Crónico	uveítis persistente que recidiva antes de 3 meses tras retirar el tratamiento

La inflamación ocular es una manifestación común de muchas enfermedades sistémicas autoinmunes, siendo de especial relevancia en las EsA. Dentro del grupo de las EsA, existen diferentes entidades clínicas que a su vez se asocian a diferentes patrones de uveítis. Globalmente, el patrón predominante es el de uveítis anterior aguda recidivante unilateral (UAARU)[909], siendo el más característico en la EA, aunque en otras formas de EsA, sobre todo en las asociadas a EII, se ha documentado otros patrones (iridociclitis crónica, uveítis intermedia, vasculitis retiniana o escleritis).

La uveítis puede ser la manifestación clínica inicial de la enfermedad, siendo clave para el diagnóstico de una EsA no diagnosticada previamente, de manera que en pacientes con uveítis y HLA-B27 positivo sin manifestación reumatológica alguna, se ha llegado incluso a considerar como una forma abortiva de la enfermedad[910, 911].

Al ser una manifestación muy frecuente en el contexto clínico de las EsA, el reumatólogo debe de estar familiarizado con su detección y manejo terapéutico, en colaboración con el oftalmólogo. Además, es importante recordar que es una causa de ceguera irreversible.

Epidemiología e importancia de la uveítis en las EsA

La uveítis es la manifestación extraarticular más frecuente en las EsA[912]. La prevalencia media de la uveítis en las EsA se estima en torno al 33%, que varía con el tipo de EsA (EA: 20-30%, Are: 12-37%, Aps: 7-16%, EII: 2-9%, de la ESI no se disponen de datos concretos)[909, 913-918]. Esta prevalencia aumenta con la duración de la enfermedad, y es mayor entre los pacientes con HLA-B27 positivo[919]. También se han implicado en su patogénesis factores ambientales, especialmente ciertos desencadenantes infecciosos a nivel del tracto gastrointestinal[920].

La uveítis son en las EsA: agudas (89%), anteriores (91%), unilaterales (87%), y se estima que produce reducción en la agudeza visual permanente hasta en el 4% de los casos. Este último dato es muy relevante, puesto que tradicionalmente se las ha considerado como unas formas de uveítis benignas y con excelente pronóstico de recuperación visual. Otra de las principales características de las uveítis asociadas a EsA a tener en cuenta es que cerca del 50% son recurrentes.

Es importante señalar la asociación de las uveítis anteriores agudas (UAA) con el HLA-B27. Su prevalencia en la población general occidental de un 8-10%, mientras que entre pacientes que

han sufrido una UAA es de aproximadamente un 50%, y hasta un 90% en los pacientes con EA, porcentaje algo superior al que muestran las otras formas de EsA. También se ha publicado que 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 [921].

Por otra parte, la positividad del HLA-B27, que *per se* no tiene implicaciones diagnósticas, puede considerarse como un marcador pronóstico, puesto que se asocia a una mayor frecuencia de brotes, fenómenos inflamatorios, y complicaciones oculares, que aparecen hasta en un 65% de los casos (sinequias posteriores, cataratas, glaucoma, cronificación de la uveítis, y edema macular quístico (EMQ), que es la principal causa de pérdida visual). Por estos motivos, debe realizarse un tratamiento intensivo y enérgico de la UAA unilateral recurrente HLA-B27 positiva.

Clínica y diagnóstico

Recomendación 120. Se 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 EsA y uveítis [5, D, 86,7%].

Las uveítis anteriores típicas de las EsA son cuadros unilaterales de inicio súbito y de duración limitada, que se caracterizan por presentar un enrojecimiento ocular de predominio ciliar o periquerático (alrededor de la córnea), que va reduciéndose hacia los fondos de saco conjuntivales y con ausencia de secreciones, así como miosis o contracción pupilar. El diagnóstico se establece con la clínica y el examen oftalmológico, siendo necesarias en algunas ocasiones otro tipo de pruebas complementarias.

Clínicamente, el paciente suele referir la triada de: dolor ocular, fotofobia y lagrimeo que acompaña a la mayoría de procesos inflamatorios del segmento anterior del ojo. En cuanto a la agudeza visual (AV), no suele estar muy comprometida salvo que exista una gran turbidez en el humor acuoso o que el cuadro asocie otros problemas como edema macular u otras comorbilidades.

En la exploración oftalmológica destaca la existencia de células en la cámara anterior del ojo (*tyndall*). Estas células pueden depositarse en casos severos formando un nivel en la cámara anterior (hipopion) y sobre el endotelio corneal formando los denominados precipitados retroqueráticos (PRK), cuya morfología y distribución varía según el tipo de uveítis. En las UAA asociadas a las EsA, los PRK suelen ser de pequeño tamaño y de aspecto no granulomatoso. El humor acuoso se vuelve turbio (*flare*) y muy adherente, estableciéndose sinequias (adherencias) entre el iris y el cristalino a nivel del reborde pupilar (sinequias posteriores), y entre el iris periférico y la córnea (sinequias anteriores periféricas). Las sinequias de larga evolución se vuelven fibróticas y adoptan una apariencia grisácea, no permitiendo que la pupila pueda dilatarse adecuadamente.

Otros hallazgos oftalmoscópicos son la existencia de hipotonía ocular por hipofunción transitoria de la producción de humor acuoso por el cuerpo ciliar. También pueden aparecer cataratas, sobre todo en casos de inflamación crónica, recurrente o persistente, casi siempre del tipo subcapsular posterior.

Por otra parte, la inflamación severa a nivel de la cámara anterior puede condicionar un reflujo de células hacia la cavidad vítrea, y a una exposición del área macular a las prostaglandinas y otros mediadores inflamatorios produciéndose un EMQ.

Es esencial la colaboración de oftalmólogos y reumatólogos en el manejo del paciente con uveítis, preferiblemente en Unidades Multidisciplinares de Uveítis.

En general, deberá solicitarse una radiografía de sacroiliacas y un HLA-B27 en todos los pacientes con UAARU, por su alta frecuencia de asociación a enfermedad articular y remitir al paciente al reumatólogo para su valoración (tabla 56). A la inversa, el reumatólogo deberá remitir al oftalmólogo todos los pacientes con EsA que desarrollen brotes recidivantes de UAA.

Tabla 56. Diagnósticos más frecuentes (incluyendo los síndromes oftalmológicos y la actitud y/o pruebas complementarias a valorar en función del tipo de uveítis).

TIPO DE UVEITIS	DIAGNÓSTICO MÁS FRECUENTE	ACTITUD/PRUEBAS COMPLEMENTARIAS
Anterior		
- Aguda unilateral recurrente	- EsA (48%) - Asociadas HLA-B27 (24,5%), no asociadas (11,5%)	- Despistaje clínico de EsA - Rx sacroiliaca - HLA-B27
- Aguda unilateral no recurrente	- Idiopática (50%) - EsA (22%)	- Ninguna
- Aguda bilateral	- Idiopática (45%) - Psoriasis (27%) - Síndrome TINU - EsA (9%)	- Despistaje clínico de psoriasis - Consultar con nefrología si sospecha de TINU
- Crónica	- Idiopática (41%) - AIJ (5%) - Sarcoidosis (5%) - Síndrome de Sjögren (5%) - EsA (5%)	- Despistaje clínico de AIJ, EsA, sarcoidosis, síndrome de Sjögren
Intermedia		
	- Idiopática (89%) - Esclerosis múltiple (4%) - EsA (4%)	- Despistaje clínico de esclerosis múltiple
Posterior		
- Con coriorretinitis unilateral	- Toxoplasmosis (93%)	- Serología de toxoplasma
- Con coriorretinitis bilateral	- Coriorretinitis oftalmológicas (60%) - Toxoplasmosis (23%) - LES (8%) - Síndrome de enmascaramiento (8%)	- Serología de toxoplasma - Ecografía ocular en niños y ancianos
- Con vasculitis retiniana sin manifestaciones sistémicas	- Idiopática (57%) - Enfermedad de Beçhet (21%)	- Despistaje clínico de Beçhet - HLA B51
Panuveítis		
- Con corioretinitis	- Corioretinitis oftalmológicas (60%) - Toxoplasmosis (21%) - Idiopática (16%)	- Serología de toxoplasma
- Con vitritis	- Idiopática (43%) - EsA (14%)	- Despistaje clínico de EspA - Rx sacroiliaca
- Con vasculitis retiniana	- Enfermedad de Beçhet (37%) - Idiopática (21%) - Sífilis (16%) - EII (10,5%)	- Despistaje clínico de Beçhet, EII - HLA B51
- Con desprendimiento exudativo de retina	- Síndrome de Vogt-koyanagy-Harada (75%)	- Estudio del LCR

Abreviaturas: EsA=espondiloartritis; Rx=radiografía simple; AP=anterior-posterior; TINU=uveítis y nefritis túbulo-intersticial; AIJ=artritis idiopática juvenil; LES=lupus eritematoso sistémico; EII=enfermedad inflamatoria intestinal; LCR=líquido cefaloraquídeo.

Tratamiento

Recomendación 121. Se recomienda que los pacientes con EsA que presentan más de 3 brotes de UAA al año deban seguir tratamiento con SSZ o MTX [2b, B, 82,2%]. No se recomienda de entrada el tratamiento con terapias biológicas [5, D, 82,2%].

En general, los episodios de UAA en el contexto de las EsA responden bien al tratamiento tópico con GC y midriáticos, aunque deben ser considerados como una urgencia médica y pautar el tratamiento de forma intensiva al comienzo y realizar un descenso adecuado del mismo en un plazo no inferior a 4-6 semanas.

Los objetivos del tratamiento son principalmente:

- 15) Reducir el dolor producido por un espasmo del músculo ciliar, prevenir complicaciones como la aparición de sinequias y liberar las sinequias recientes que hayan podido establecerse y controlar la inflamación en las fases agudas.
- 16) Prevenir recidivas en las formas recurrentes.

Tratamiento de las fases agudas

Para reducir el dolor, se emplean fármacos midriáticos y ciclopléjicos como la atropina, homatropina y fenilefrina, en una pauta inicial de 3-4 veces al día.

Para controlar la inflamación, se usan GC tópicos como la dexametasona, betametasona o prednisolona, empleando una pauta intensiva al principio (cada 1 ó 2 horas en función de la actividad inflamatoria), hasta controlar la inflamación, y realizar una pauta de descenso gradual durante 4-6 semanas. Debe evitarse una pauta de descenso rápida, puesto que con frecuencia la uveítis puede reactivarse y dar una falsa idea de que se trata de una uveítis refractaria al tratamiento habitual. Durante la fase aguda de la inflamación, el paciente debe revisarse con frecuencia, semanalmente al principio, espaciando en el tiempo las visitas posteriores hasta la completa resolución del brote.

Por otro lado, pueden ser necesarias las inyecciones perioculares o subtenonianas de GC, en los casos en que se sospecha falta de cumplimiento terapéutico tópico, ineficacia del mismo a pesar de dosis adecuadas, en los brotes muy agresivos y también se pueden considerar en los casos que recidivan durante la pauta de descenso del tratamiento tópico. A estas indicaciones habría que añadir la coexistencia de un EMQ. Se puede repetir la inyección cada 4-6 semanas en función de la respuesta clínica.

En casos seleccionados que no responden al tratamiento tópico y/o periorcular a dosis adecuadas, puede ser necesario un ciclo corto de GC sistémicos administrados por vía oral a dosis medias-bajas (de 10 a 30 mg de prednisona o su equivalente), para controlar el brote, especialmente si éste evoluciona a la cronicidad.

Prevención de las recidivas

Existen pacientes con UAARU que presentan un número muy elevado de brotes a pesar de realizar un tratamiento adecuado, lo que les obliga a permanecer durante semanas con midriasis farmacológica, así como estar expuestos al riesgo de desarrollar efectos adversos asociados al tratamiento con GC tópicos (cataratas e hipertensión ocular), además de las complicaciones oculares inherentes al brote de uveítis. En estos casos se puede recurrir a los FAME, si bien a priori parece desproporcionado tratar la UAA con inmunosupresores tan potentes como la CsA[286] o la AZA, siendo preferible el uso de SSZ o MTX.

En la actualidad, existen algunos estudios disponibles en la literatura sobre la prevención de recidivas en la UAARU. 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 de tratamiento sistémico[922]. Estos tratamientos también se reservarían para casos refractarios al tratamiento con GC, o bien casos que presenten un patrón de afectación 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. Esto ha sido contrastado en diversas publicaciones sobre todo en pacientes con EA[211-213].

También se ha observado un descenso significativo del número de brotes de UA tras un año de tratamiento con MTX[246]. Las dosis de MTX empleadas fueron 7,5-20 mg/semana y 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 la EsA según muestran estudios retrospectivos[247, 248].

En los últimos años, se han publicado artículos que muestran que la inhibición del TNF- α ha resultado eficaz y segura en el tratamiento de diversos cuadros inflamatorios oculares, entre los que se encuentran los relacionados con el HLA-B27 y la uveítis, en pacientes con EA, enfermedad de Crohn o Aps[382, 923, 924].

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 los 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)[925-927], si bien este patrón es excepcional en las EsA.

De los anti-TNF α hasta el momento, IFX y ADA han proporcionado mejores resultados que ETN, que incluso se ha relacionado con la aparición de uveítis en algunos estudios[477].

El IFX se ha mostrado eficaz en estudios para disminuir el número y gravedad de los brotes de uveítis en pacientes con EsA[439, 442]. Además, una publicación ha analizado los datos disponibles sobre los brotes de uveítis en más de 700 pacientes con EA tratados con IFX o ETN incluidos en EC controlados con placebo. Se pudo comprobar que la frecuencia de brotes de uveítis es significativamente menor en los pacientes tratados con anti-TNF α respecto al placebo (6,8 vs 15,6 brotes/100 pacientes/año), y fueron menos frecuentes con IFX que con ETN, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa[382]. Otro estudio prospectivo en pacientes con EsA y UAA recidivante objetivó que los tratados con IFX evolucionaron significativamente mejor que los tratados con ETN[443]. Datos retrospectivos coinciden en estas observaciones[399]. También señalar que en un EC aleatorizado y comparado con placebo (en pacientes con enfermedades oculares autoinmunes de diversos orígenes), ETN tampoco ha demostrado eficacia superior a placebo[928]. ADA, al igual que IFX, ha demostrado su eficacia para reducir el número de brotes de UAA en un amplio número de pacientes con EA[502], pero también en pacientes con otras EsA[440].

7.2. Psoriasis

Consideraciones generales y epidemiología

La psoriasis es una enfermedad inmunológica mediada por linfocitos T que afecta al 2% de la población[929]. Cerca del 30% de los enfermos de psoriasis desarrollan Aps[75]. Se trata de una enfermedad eritematoescamosa, crónica y recidivante, que desde el punto de vista clínico

puede concebirse como un espectro de diferentes manifestaciones cutáneas. La evolución es irregular e imprevisible en cada paciente y la afectación cutánea muestra gran variabilidad entre distintos enfermos y en el mismo enfermo en distintas épocas de la vida[930, 931]. Se ha demostrado que los pacientes con psoriasis desarrollan con más frecuencia enfermedades como DM o arteriosclerosis, que hace que tengan la tasa de mortalidad aumentada[932-934]. Pero además, el impacto negativo que provoca en la calidad de vida del paciente es muy significativo[935].

La lesión elemental de la psoriasis es una placa eritematosa cubierta de una escama blanquecina (figura 18). El tamaño y la morfología de las placas de la psoriasis son muy variables de unos pacientes a otros, y en el mismo paciente. Una lesión individual puede variar desde pocos milímetros hasta cubrir grandes zonas corporales. El borde de la lesión suele ser circular, oval o policíclico (por confluencia de lesiones menores). A veces las placas aparecen rodeadas de un anillo más claro (anillo de Woronoff). El aclaramiento de la placa psoriásica suele dejar hipopigmentación.

Figura 18. Lesión elemental en la psoriasis.



Una característica de la psoriasis es el fenómeno isomórfico de Koebner, que consiste en la aparición de lesiones en zonas de traumatismos. Este fenómeno puede presentarse en otras enfermedades cutáneas, como el liquen plano.

Formas clínicas de la psoriasis

Psoriasis vulgar (en placas)

Es el patrón clínico más frecuente (90% en adultos). Se caracteriza por la presencia de placas escamosas, eritematosas, muy bien delimitadas, que suelen distribuirse de forma simétrica por la superficie corporal, generalmente asintomáticas aunque pueden ser pruriginosas. El cuero cabelludo, los codos, las rodillas y la región sacra, son los sitios más afectados (figura 19). Los genitales se afectan hasta en un 30% de los casos.

Figura 19. Psoriasis vulgar (en placas).



Las placas pueden persistir meses o años en las mismas localizaciones. Las lesiones pequeñas pueden confluir formando grandes placas de bordes geográficos, adoptar un aspecto circinado, o aclararse en el centro adoptando una morfología anular.

Psoriasis gutata

Muy frecuente en niños y adolescentes (44-95% de los pacientes infantiles), aunque representa una minoría de pacientes en relación con las otras formas clínicas (<2%).

Se caracteriza por la aparición de numerosas placas de pequeño tamaño (0,5-1,5 cm), fundamentalmente en tronco y tercio proximal de las extremidades (**figura 20**), respetando generalmente las palmas y plantas. Es frecuente que el brote aparezca 2 o 3 semanas después de una infección, sobre todo respiratorias estreptocócicas y con menor frecuencia perianales estreptocócicas, varicela, rubéola y roseola infantil.

Figura 20. Psoriasis gutata.



El pronóstico es excelente en niños, con remisiones espontáneas que ocurren en el plazo de semanas a meses. En adultos, por el contrario, las lesiones tienden a cronificarse.

Psoriasis eritrodérmica

Se caracteriza por eritema generalizado (afectando a más del 90% de la superficie corporal), de comienzo gradual o agudo. Puede ser la primera manifestación de la enfermedad, o aparecer en la psoriasis vulgar en placas o psoriasis inestable por confluencia de nuevas placas.

Aunque todas las características de la psoriasis están presentes, en esta forma clínica el eritema es el hallazgo predominante (**figura 21**), que típicamente respeta la cara pero no el lecho ungueal. En casos graves, puede asociarse con alteraciones de la temperatura, pérdida de proteínas, alteraciones del metabolismo electrolítico, deshidratación, fallo renal y cardíaco. La sobreinfección secundaria por microorganismos piógenos es una complicación frecuente.

Figura 21. Eritrodermia psoriásica.



Variantes pustulosas

La psoriasis pustulosa incluye aquellas variantes clínicas de psoriasis en las que se observan pústulas macroscópicas.

1. Pustulosis palmoplantar (PPP):

Afecta fundamentalmente a adultos (20-60 años), y es más frecuente en mujeres (80-90%). Hasta el 25% de los pacientes presentan antecedentes personales y/o familiares de psoriasis.

La PPP se caracteriza por la aparición de placas eritematoescamosas simétricas con pústulas estériles de pocos milímetros en palmas y plantas (**figura 22**). Evolucionan desde una coloración amarillenta hacia un color marrónáceo desapareciendo en 8-10 días, y es típica la presencia de pústulas en distintos estadios de evolución. El curso es crónico, y además se asocia con lesiones óseas inflamatorias estériles.

Figura 22. Pustulosis palmar.



2. Acrodermatitis continua de Hallopeau (acrodermatitis pustulosa):

Es un trastorno raro que se caracteriza por la aparición de pústulas estériles en las puntas de los dedos de manos y pies. La pustulación del lecho ungueal y de la matriz, lleva a la pérdida de la lámina ungueal, onicodistrofia grave, y en los casos de larga duración, a la destrucción completa del lecho ungueal e incluso a la osteolisis de la falange distal.

3. Psoriasis pustulosa generalizada (PPG):

Se trata de una manifestación inusual de la psoriasis. Los factores desencadenantes incluyen el embarazo, la supresión del tratamiento esteroideo, hipocalcemia, e infecciones. Se caracteriza por placas eritematoedematosas sobre la que aparecen lesiones pustulosas (**figura 23**). La PPG suele cursar con afectación sistémica, incluyendo hipoalbuminemia, ictericia o fallo renal.

Figura 23. Psoriasis pustulosa generalizada.



4. Impétigo herpetiforme (psoriasis del embarazo o gestacional):

En términos generales, la psoriasis tiende a mejorar durante el embarazo, mientras que en el postparto suele haber un empeoramiento. Sin embargo, existe un cuadro poco frecuente durante la gestación, generalmente en el último trimestre, y es el impétigo herpetiforme. Se

trata de un brote de psoriasis pustulosa. También puede desencadenarse por la menstruación y la terapia estrogénica y progestágena. Suele existir historia familiar o personal de psoriasis.

Suele iniciarse de forma simétrica con pústulas diminutas que se extienden centrífugamente dejando un centro claro (**figura 24**). Es cuadro grave que puede llevar a la insuficiencia placentaria e incluso al fallo cardíaco materno. Es característica la presencia de hipocalcemia.

Figura 24. Impétigo herpetiforme.



Localizaciones especiales

1. Psoriasis del cuero cabelludo.

El cuero cabelludo es una de las localizaciones más frecuentes de la psoriasis, y a menudo es la localización de comienzo, e incluso en ocasiones es la única manifestación. Las lesiones están bien definidas, en contraste con la dermatitis seborreica. Con frecuencia afecta a la zona de implantación del pelo, áreas retrouriculares y porción superior del cuello (**figura 25**). Puede asociar efluvio telógeno en las áreas afectas.

Figura 25. Psoriasis del cuero cabelludo.



2. Psoriasis en las flexuras (invertida, inversa).

Se estima que aparece en un 2-6% de los pacientes psoriásicos. Las lesiones en las flexuras son placas eritematosas bien delimitadas, brillantes, poco infiltradas y con escasa descamación. Afecta frecuentemente a axilas, ingles, pliegue interglúteo y región submamaria ([figura 26](#)).

Figura 26. Psoriasis en las flexuras.



Infecciones fúngicas y/o bacterianas pueden desencadenar una psoriasis en las flexuras, y es muy común en pacientes con sobrepeso. Se trata de una forma poco frecuente en niños, con la excepción de la psoriasis del área del pañal que se observa en lactantes.

3. Afectación de las mucosas.

La psoriasis puede afectar a la mucosa bucal (glositis benigna migratoria y lengua fisurada), genital y conjuntival (queratitis y blefaritis).

4. Afectación ungueal.

La afectación ungueal es frecuente. Varía entre un 10 y un 78%, pudiendo alcanzar un 85% en los casos de Aps, y hasta el 5% de los pacientes psoriásicos sólo presentan afectación ungueal[936, 937]. En general, es más frecuente la afectación de las uñas de las manos que la de los pies.

Existe afectación en las distintas partes de la uña (matriz, lecho ungueal, hiponiquio y pliegue proximal). Los cambios dependen de la zona y del tiempo de afectación en dicha localización:

a) Afectación de la matriz proximal

- Lesiones piqueteadas (“pitting”). Es una de las alteraciones más características y frecuentes. Son depresiones puntiformes de la lámina de la uña que corresponden a focos de paraqueratosis localizados en la matriz ungueal ([figura 27](#)).

Figura 27. Pitting y onicosis en mancha en aceite.



- Estrías longitudinales. Se originan como resultado de la afectación de la matriz proximal en un solo punto y de forma prolongada.
 - Estrías transversales, más frecuentes que las longitudinales. En su forma intensa se denominan surcos de Beau, muy comunes en la psoriasis pustulosa del pliegue ungueal, en la psoriasis eritrodérmica, y en los brotes agudos de la psoriasis vulgar. En los casos muy intensos se puede originar onicomadesis.
 - Traquioniquia. Presenta rugosidad de la superficie de la lámina, opacidad y pérdida de brillo, onicorrexis y astillamiento. Como manifestación única es muy rara.
- b) Afectación de la matriz distal
- Leuconiquia o coloración blanquecina de la uña. Se debe a alteraciones de la matriz distal que producen queratinización paraqueratósica de la parte inferior de la lámina.
- c) Afectación del lecho ungueal
- Hiperqueratosis subungueal y onicosis distal, por paraqueratosis del lecho distal.
 - Onicosis en mancha de aceite. Es un despegamiento distal de la uña, de coloración amarillenta secundaria a la exocitosis de leucocitos por debajo de la placa ungueal.
 - Hemorragias en astilla. Poco frecuentes, y son debidas a fragilidad capilar.
 - Onicosis completa con separación de la uña del lecho.
 - En la psoriasis pustulosa aparecen pústulas subungueales con pérdida de la uña o distrofia de la matriz. En la pustulosis palmoplantar es rara la afectación ungueal.

5. Afectación acral.

La afectación palmoplantar se estima en un 12%, caracterizándose por la presencia de placas eritematoescamosas bien definidas que pueden evolucionar hacia la formación de fisuras dolorosas (**figura 28**). En ocasiones la hiperqueratosis y la fisuración dominan el cuadro con un eritema mínimo. La afectación suele ser bilateral y palmas y plantas se afectan por igual.

Figura 28. Afectación acral de la psoriasis.



Señalar que puede suponer una importante limitación para el paciente aunque sólo se afecte un pequeño porcentaje de la superficie corporal total.

Diagnóstico

Recomendación 122. El diagnóstico de la psoriasis cutánea debe realizarse por visualización de las lesiones, preferible por un experto en dermatología, y sólo en casos excepcionales se recurrirá al diagnóstico histológico [5, D, 83,3%].

El diagnóstico de la psoriasis es fundamentalmente clínico.

Una maniobra exploratoria clásica de la placa de psoriasis es el raspado metódico de Brocq, que proporciona datos muy característicos, aunque no patognomónicos, de la psoriasis. Se realiza con una cucharilla metálica sobre una placa sin tratar. Con los golpes de la cucharilla se desprenden pequeños fragmentos de escamas, pulvulentos, de color blanquecino (signo de vela de cera). Posteriormente, aparece una membrana brillante (membrana de Duncan-Bucley), que representa el epitelio desprovisto de capa córnea. Al desprender la membrana, aparece un punteado hemorrágico (rocío hemorrágico de Auspitz), ocasionado por las asas capilares dilatadas de las papilas dérmicas denudadas por la cucharilla.

En casos dudosos, el estudio histológico ayuda al diagnóstico ya que generalmente presenta alteraciones características.

El diagnóstico diferencial de la psoriasis es extenso e incluye distintas enfermedades, como la dermatitis seborreica, eccema palmoplantar, sífilis secundaria o candidiasis.

Evaluación de la psoriasis

Recomendación 123. Se recomienda en la práctica clínica evaluar a los pacientes psoriasis con la ayuda la regla de los 10, considerando como psoriasis grave aquella con valores de PASI mayor de 10, BSA mayor de 10 o una puntuación en el DLQI mayor de 10 [5, D, 82,5%].

Parámetros de medida de gravedad de la psoriasis

Para poder evaluar la gravedad de la psoriasis y respuesta al tratamiento en visitas consecutivas, es necesario disponer de instrumentos de medida que permitan comparar, de forma lo más objetiva posible, la extensión e intensidad de las lesiones y la repercusión de la enfermedad sobre la calidad de vida del paciente.

Las características básicas de las lesiones de psoriasis (eritema, espesor y descamación), combinadas con la extensión de las lesiones, proporcionan la base de la valoración clínica de la gravedad de la psoriasis en placas; estos parámetros son más difíciles de aplicar a otras variantes morfológicas, como la psoriasis pustulosa, para las que por el momento no se han establecido escalas de valoración, aunque por lo general se considera siempre grave.

1. Evaluación global del médico (Physician's Global Assessment, PGA)

Es un instrumento simple que nos proporciona una evaluación subjetiva de la gravedad de la enfermedad[938]. Generalmente se emplea una puntuación comprendida entre 0 y 6 ([tabla 57](#)).

Tabla 57. Evaluación global del médico.

PUNTUACIÓN	LESIÓN
0	Blanqueada
1	Casi blanqueada, mínima
2	Leve
3	Leve a moderada (elevación/infiltración leve, eritema/descamación moderados)
4	Moderada
5	Moderada a grave (elevación/infiltración, eritema/descamación marcados)
6	Grave

Esta escala tiene como principales limitaciones su carácter subjetivo, y el hecho de que sea poco sensible a los valores intermedios, pero es un método que refleja bastante bien la valoración en la práctica diaria de los dermatólogos[939].

2. Área de superficie corporal (Body Surface Area, BSA)

Se basa en el cálculo directo de la superficie corporal afectada[938].

Una forma simplificada de evaluar la superficie es emplear la palma de la mano (con los dedos) del paciente como equivalente a un 1% de la superficie corporal, y calcular aproximadamente cuántas palmas de la mano ocupa la psoriasis en el paciente. Pero es difícil calcular el porcentaje afectado cuando hay áreas de piel indemne entre placas pequeñas o guttata, o bien cuando hay zonas de discromía residual, que no pueden considerarse afectadas por psoriasis[940, 941].

3. Psoriasis area and severity index (PASI)

El PASI[942] es el sistema de medición de la gravedad de la psoriasis más utilizado.

Se obtiene una puntuación única entre 0 (no psoriasis), y 72 (psoriasis muy grave) calculada a partir de la superficie corporal afectada, y de la gravedad de los signos de la psoriasis (eritema, induración y descamación), en cada zona corporal, [tabla 58](#).

Para valorar la eficacia de los tratamientos se ha ideado un sistema de medida que corrige los defectos de medición del PASI. Se define como PASI 25, 50, 75 y 100. Los más utilizados son el PASI 50 y el 75 que se definen como el porcentaje de pacientes que alcanzan una disminución del 50% o del 75% del PASI inicial. Además, en la mayoría de los ensayos clínicos con fármacos biológicos se define un PASI >10-12 como criterio de psoriasis de moderada a grave.

Tabla 58. Cálculo del Psoriasis area and severity index (PASI).

	Eritema	Descamación	Infiltración	Gravedad (A+B+C)	Área afectada	(DxE)	Peso	TOTAL (FxG)
	A	B	C	D	E	F	G	H
Cabeza	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4		0 1 2 3 4 5 6		0,1	
EES	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4		0 1 2 3 4 5 6		0,2	
Tronco	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4		0 1 2 3 4 5 6		0,3	
EEII	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4		0 1 2 3 4 5 6		0,4	
	0=no afectación; 1=leve; 2=moderada; 3=grave; 4=muy grave				0=0%; 1=1-9%; 2=10-29%; 3=30-49%; 4=50-69%; 5=70-89%; 6=90-100%		PASI	(suma de las H)

Abreviaturas: EES=extremidades superiores; EEII=extremidades inferiores.

Un inconveniente del PASI es que le da la misma importancia al eritema, infiltración y descamación, cuando el primero aporta más información sobre el componente inflamatorio (que indica la “actividad”, y a menudo los síntomas del paciente), y el último es modificable con el empleo de emolientes. Otra limitación es su escasa sensibilidad, con un efecto “suelo” marcado (en general los PASI son inferiores a 40, y el índice es poco sensible por debajo de 12). La subjetividad de la medición, que depende del explorador, hace que sea poco reproducible.

Pero el PASI tiene una serie de ventajas que hace se emplee en los EC, como la comparabilidad de las determinaciones, la buena correlación con otras medidas, el haber sido validado en múltiples ocasiones, la escasa (2%) variabilidad entre observadores y el hecho de que sea relativamente fácil de realizar (pese a que no se emplee habitualmente en la práctica clínica).

4. Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI)

El NAPSI[943] divide la uña en cuatro cuadrantes. Se valora la presencia de piqueteado, leuconiquia, puntos rojos en la lúnula, resquebrajamiento de la lámina, onicolisis, hemorragias en astilla, hiperqueratosis subungueal y mancha de aceite. La puntuación para cada alteración es: 0 si no está presente, 1 si está presente en un cuadrante, 2 si esta en dos cuadrantes, 3 si está en tres cuadrantes y cuatro si está en los 4. Se evalúa cada uña por separado y el NAPSI es la suma de la puntuación de todas las uñas (valores entre 0 y 80 si se consideran las uñas de las manos y entre 0 y 160 si también se evalúan las de los pies).

5. Otros índices de medida de la gravedad de la psoriasis

Los siguientes son utilizados con menor frecuencia: Self Administered Psoriasis Area and Severity Index (SAPASI)[944], Lattice system physician’s global assessment (LS-PGA)[945, 946], Psoriasis Assessment Severity score (PASS), o al Psoriasis Scalp Severity Index (PSSI)[947].

Medidas de calidad de vida

Existen una serie de cuestionarios específicos en dermatología que han sido diseñados con la intención de interpretar la repercusión global de las enfermedades de la piel sobre el bienestar del individuo [948-950].

1.- Dermatology Life Quality Index (DLQI)[951]: Es simple y práctico. Incluye 10 preguntas referentes a la calidad de vida durante la semana previa con una puntuación global de 0 a 30. Tiene una buena validez y consistencia interna y existe una versión validada en castellano.

2.- Psoriasis disability index (PDI): Es un cuestionario específico de psoriasis autoadministrado, compuesto por 15 preguntas referentes a la discapacidad funcional provocada por la

enfermedad durante las 4 semanas anteriores en el ámbito de las actividades cotidianas, laborales, de relación interpersonal y el tratamiento[952, 953].

3. Otros cuestionarios sobre la calidad de vida empleados son[954]: SKINDEX 29[955], EUROPSO[956], Sickness Impact Profile[953], Psoriasis Life Stress Inventory (PLSI)[957], Psoriasis Quality of Life Questionnaire 12 (PQOL 12).

Tratamiento

Recomendación 124. Se recomienda en todos los pacientes con psoriasis conservar una buena higiene de la piel [1b, A, 91,1%].

El objetivo del tratamiento es el control de los síntomas y la prevención de infecciones secundarias, que se basa en:

1. En todos los pacientes se debe conservar una buena higiene de la piel para prevenir infecciones secundarias, por lo que se recomienda bañarse o ducharse diariamente. Igualmente, se debe evitar frotarse en forma áspera, ya que podría irritar la piel y causar nuevos brotes de la enfermedad. Además los baños de harina de avena pueden actuar como calmante y ayudar a desprender las escamas.

2. Medicamentos tópicos. Incluye lociones, ungüentos, cremas y champús. Estos medicamentos pueden ser útiles en las formas de psoriasis suaves o moderadas. Estas medicinas tópicas raramente producen la limpieza completa.

- Cremas o ungüentos con GC, que son ampliamente utilizados
- Cremas y ungüentos con derivados de la vitamina D (calcipotriol) o retinoides tópicos (tazaroteno), poseen una eficacia muy similar a las cremas anteriores, y se emplean sobre todo en la psoriasis vulgar
- Champús anti-caspa
- Emolientes y queratolíticos (generalmente ácido salicílico o ácido láctico)
- Champús o ungüentos con alquitrán de hulla o antralina
- Antibióticos tópicos, donde se sospeche una infección por estreptococos

3. Fototerapia. Incluye tratamientos con radiaciones de ondas de luz ultravioleta de banda ancha y banda angosta B (UVB) o psoralen con luz ultravioleta A (PUVA). Esta terapia es efectiva para psoriasis moderada o severa[958].

4. Tratamientos farmacológicos sistémicos. Para pacientes más graves o refractarios a todas estas medidas expuestas, se pueden utilizar retinoides (etretinato o acitretin)[959], o FAME como MTX[960] o CsA[961]. Actualmente además, si todo esto además falla disponemos de las terapias biológicas, como el IFX[962], ETN[476] o ADA[963].

Finalmente, señalar que, aunque afortunadamente es muy poco frecuente, la psoriasis que afecta a toda o la mayor parte del cuerpo es una situación de emergencia que requiere hospitalización.

7.3. Enfermedad inflamatoria intestinal

Consideraciones generales y epidemiología

La EII es el término designado a un grupo de enfermedades crónicas del tubo digestivo, de etiología desconocida, y que fundamentalmente se refiere a la enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa (CU) y colitis indeterminada (CI). Se ha sugerido un origen inmuno-genético, pero con importante aportación en su etiopatogenia de factores ambientales continuando siendo motivo de controversia. Debuta principalmente en la adolescencia y primeras etapas de la vida adulta[964, 965], con lo que no es de extrañar el gran impacto que producen estas enfermedades tanto en el paciente, como en la sociedad y sistema sanitario[966-968].

La incidencia en España parece haberse incrementado en los últimos años, variando de unas regiones a otras. La incidencia de CU en nuestro país oscila entre 0,6 y 8 casos/100.000 habitantes/año, con una media de 3,8. Las cifras correspondientes para la enfermedad de Crohn varían entre 0,4 y 5,5 casos/100.000/año, con un valor medio de 1,9[969]. La prevalencia de la EII en España, aunque es muy difícil de establecer, se estima alrededor de 87-110 casos/100.000 habitantes/año[970].

Por otro lado, entre un 25%-36% de los pacientes de EII presentarán alguna manifestación extraintestinal a lo largo de su evolución. De ellas, las complicaciones 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.

Señalar que en pacientes con EsA, se ha demostrado la existencia de inflamación intestinal macro o microscópica en un 20-70% de los mismos. Existen 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 puede evolucionar a una EII, sobretudo a Crohn. Parece que la permeabilidad intestinal aumentada juega un papel preponderante. Existen datos que demuestran permeabilidad intestinal incrementada en pacientes con EsA y en enfermos de 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 EsA la inmunidad innata alterada puede contribuir a un control deficiente sobre la propia flora o los patógenos intestinales.

Artritis periférica asociada a EII

La prevalencia de la artritis periférica alcanza entre el 5-30% de los pacientes con EII, pero no incluye las artralgiás, que afectan a un 18% de los enfermos. La artritis periférica puede o no estar en relación con la actividad de la enfermedad o el síndrome de retirada de GC, es de 2 tipos (tipo I y tipo II), y no suele ser erosiva ni ocasionar deformidades.

Habitualmente la EII precede o aparece simultáneamente a la artropatía, si bien en un 15-18% de los casos aparece antes que la clínica digestiva. Es más frecuente en mujeres, en enfermedad de Crohn que en CU, y acompañando a la afectación cólica. Su diagnóstico es clínico, la radiología es poco expresiva, y en la histología sinovial se puede observar edema e infiltrado linfocitario, y en ocasiones lesiones granulomatosas.

La artritis periférica tipo 1 o pauciarticular (<5 articulaciones), suele ser asimétrica, siendo rodillas y tobillos las articulaciones más afectadas. Se asocia con actividad inflamatoria de la EII, su curso es agudo, con una duración generalmente inferior a 10 semanas y resolución completa. Frecuentemente se presenta junto a otras manifestaciones extraintestinales como la uveítis o el eritema nodoso.

La tipo II o poliarticular (≥ 5 articulaciones), frecuentemente es simétrica, siendo las articulaciones MCF las más afectadas. Su curso es más crónico, sin que exista relación con la actividad de la EII y sólo se asocia a uveítis.

Artritis axial

Se asocia a EII en un 2%-10% de los casos. Su actividad suele ser independiente de la EII y precede a las manifestaciones digestivas hasta en un 50% de los pacientes.

Clínicamente cursa con dolor espinal inflamatorio de comienzo insidioso generalmente antes de los 40 años, rigidez matutina, alternancia en nalgas y zona lumbar, con menor tendencia a la anquilosis que la EA. Para su diagnóstico se usan los mismos criterios que para la EA, usándose actualmente los criterios modificados de Nueva York ([tabla 6](#)).

Diagnóstico

Recomendación 125. Se recomienda derivar un paciente al especialista del aparato digestivo ante la mínima sospecha de afectación intestinal para continuar el estudio [5, D, 76,7%].

El diagnóstico de sospecha de la EII es clínico, y se confirma histológicamente.

Tratamiento

La dieta de los pacientes con EII debe de ser completa y equilibrada. No se ha identificado ningún componente que sea especialmente nocivo ni que determine la aparición de un brote, pero algún estudio asoció la ingesta elevada de carne o alcohol a mayores índices de recaída[971, 972]. En la fase aguda, se aconseja una dieta sin lácteos y pobre en residuos. Asimismo, es recomendable el abandono del hábito tabáquico, la vacunación antigripal y la adaptación domiciliar y del puesto de trabajo, y evitar los AINE.

La loperamida y el difenoxilato pueden aliviar los síntomas de la enfermedad[973-976]. La diarrea que en muchas ocasiones sigue a la resección del intestino delgado en relación con la malabsorción de sales biliares responde a la administración de resina colestiramina.

La SSZ es uno de los fármacos más utilizados en la EII. El ácido 5aminosalicílico (5-ASA o mesalazina), es el componente activo de la SSZ que se libera en el intestino, donde va a ejercer su acción antiinflamatoria[977-979]. Olsalazina es un dímero de la 5-ASA, indicado en pacientes que no toleran la mesalazina[980].

La AZA y su metabolito activo la 6-mercaptopurina (6MP) han sido ampliamente utilizados en el tratamiento de la EII[981, 982]. Pueden estar indicados en: refractariedad o dependencia al tratamiento con GC, enfermedad perianal, enfermedad de Crohn con patrón fistulizante, corticodependencia y mantenimiento de la remisión. El MTX[250, 983], la CsA[289, 984], tacrólimus[985, 986] y micofenolato de mofetilo[987, 988] también se han mostrado eficaces en el tratamiento de estas enfermedades, especialmente en formas graves y refractarias.

Los GC siguen siendo los fármacos de elección para el tratamiento de los brotes moderados-graves de la EII que habitualmente no se controlan con otros tratamientos[989]. La evidencia clínica demuestra que a dosis de 1 mg/kg de peso en pautas cortas son eficaces en la inducción de la remisión. Los GC no son eficaces en el tratamiento de mantenimiento de la EII. Una vez inducida la remisión, deben retirarse. Se han investigado otros GC, denominados no absorbibles, de acción preferentemente local entre los que se encuentran: beclometasona, fluticasona y la budesonida. De todos ellos, la budesonida, es el fármaco más avalado en la actualidad[990].

En cuanto a los antibióticos, mesalazina (10-20 mg/ kg/ día) y ciprofloxacino (1 gr/ día) tienen utilidad en la enfermedad perianal e ileocecal de la enfermedad de Crohn [991]. En la CU su eficacia es menos relevante[992].

Por otro lado, el TNF- α es una potente citocina proinflamatoria presente en concentraciones elevadas en la mucosa intestinal de los pacientes con EII. El IFX, ha sido aprobado para el tratamiento de la CU y Crohn, el ADA para la enfermedad de Crohn, no estando como indicación en ficha técnica la EII en el caso de ETN. Tanto IFX como ADA se han mostrado eficaces en estos pacientes[444, 993].

8. Espondilitis anquilosante

Consideraciones generales

La EA es una enfermedad inflamatoria sistémica crónica de etiología desconocida y probable patogenia autoinmune[10]. Su nombre proviene de las raíces griegas *angkylos*, que quiere decir rigidez o fusión, y *spondylos*, que significa vértebra.

Es la más frecuente y característica de las EsA, y la que más estrechamente se relaciona con el HLA-B27. Afecta primariamente al esqueleto axial (articulaciones sacroilíacas y columna vertebral), y a las entesis, pero puede afectar también a las articulaciones periféricas, en especial de las articulaciones de miembros inferiores como las caderas, rodillas y pies. Pero además, pueden aparecer manifestaciones extraarticulares, como la uveítis, psoriasis o EII.

Es más frecuente en varones (de 3 a 5 veces más[20, 24]), y su debut suele ser principalmente en la segunda y tercera décadas de la vida, estimándose una edad media al inicio de 26 años, y siendo excepcional su aparición a partir de los 50 años[97].

Su importancia no deriva de su prevalencia, que no es muy llamativa, sino del impacto que produce en el individuo, la sociedad y el sistema socio-sanitario. En cuanto al individuo, señalar que la EA es una patología que puede producir un impacto muy negativo en su funcionamiento y calidad de vida del individuo, así como en el ámbito familiar, laboral y en las relaciones sociales[107, 112]. Para el sistema estos pacientes son una fuente importante de consumo de recursos socio-sanitarios[994]. En este sentido, la media del coste de la EA en España se ha estimado en aproximadamente 7.920 € por paciente/año[29], llegando a 75.000€ en los casos de mala evolución o de enfermedad grave[30].

El tratamiento de elección son los AINE y ejercicios, aunque actualmente se dispone de una amplia gama de tratamientos sobretodo farmacológicos como los FAME y los anti-TNF α .

Epidemiología

La **prevalencia** de la EA depende de los criterios utilizados y de la población estudiada, aunque parece que podría existir además cierta predisposición en grupos poblacionales determinados, como indios norteamericanos o tribus cercanas al Ártico[16, 18, 19, 22, 995-997].

Se estima que la prevalencia en poblaciones caucásicas se encuentra entre el 0,05% y el 0,23%. En poblaciones cercanas a los polos ésta es más elevada en relación con una mayor prevalencia del HLA-B27, en torno al 2,5%, y es especialmente elevada entre los indios Haida canadienses, donde se sitúa entre un 6-10%[998]. También la frecuencia de EA en negros americanos es aproximadamente un cuarto de la existente entre caucásicos.

En Europa se ha estimado que puede rondar el 0,3 ó 1,8 % de la población[24, 25].

Por otro lado, la **incidencia** ajustada por sexo y edad varía desde 0,3 en Japón hasta 6,9 en Finlandia o 7,3 en EEUU por 100.000 personas/año[21, 27, 28].

Clínica

El síntoma inicial más característico es el dolor lumbar inflamatorio, que se define como un dolor insidioso, profundo, difícil de localizar, cambiante, con unas características que lo permiten distinguir del dolor lumbar no inflamatorio de otros orígenes.

Los siguientes síntomas son altamente sugestivos de dolor lumbar inflamatorio:

- 1) Inicio anterior a los 40 años
- 2) Comienzo insidioso
- 3) Duración mayor de 3 meses
- 4) Presencia de rigidez matutina
- 5) Mejoría con el ejercicio
- 6) Mejoría con los AINE

La lumbalgia inflamatoria producida por la sacroileitis es el primer síntoma en aproximadamente el 75% de los pacientes con EA, y durante la evolución también será el síntoma más frecuente. Este dolor muchas veces obliga al paciente a levantarse por las noches. Los síntomas derivados de la afectación de la columna vertebral pueden estar ausentes o ser muy leves al inicio de la enfermedad, apareciendo conforme avanza la enfermedad.

La rigidez lumbar matutina constituye la segunda manifestación más frecuente. Esta es muy manifiesta por las mañanas al levantarse o tras los periodos de inactividad, mejorando con el ejercicio y la ducha caliente. Con bastante frecuencia la rigidez matutina obliga al paciente a rodar lateralmente sobre sí mismo para poder salir de la cama.

Otro síntoma no siempre bien reconocido es el cansancio o fatiga, que se estima presente en el 63% de los pacientes[999]. Comentar que también puede acompañarse de síntomas generales como astenia, anorexia, pérdida de peso y fiebre.

Aproximadamente un 40% de los pacientes desarrollarán artritis periférica, sobretodo grandes articulaciones de las extremidades inferiores como la cadera y rodilla, aunque esta es infrecuente al inicio. Lo mismo ocurre con las manifestaciones extraarticulares como la uveítis o la EII.

Mucho menos frecuente es el debut clínico de la enfermedad son el síndrome sacroilíaco aislado, el dolor torácico, la espondilodiscitis o las entensitis.

A continuación describimos la clínica de los pacientes con EA:

Síndrome sacroilíaco. Característicamente cursa con un dolor sordo, profundo, alternante, en el cuadrante supero-interno de la nalga, que a veces se irradia a la cara posterior del muslo, la cresta ilíaca, o la región trocantérea. Al inicio con frecuencia es unilateral o intermitente, haciéndose bilateral y más permanente con el paso de los meses, y acompañándose de rigidez y limitación funcional. En ocasiones el dolor se percibe como malestar o quemazón.

Columna cervical. Este sector de la columna se afecta con frecuencia en la EA, especialmente en los casos más evolucionados. Podemos encontrar afectación de la articulación atloaxoidea, que se ha asociado a enfermedad avanzada y afectación articular periférica, y cursa con un cuadro de dolor a nivel occipital con o sin signos de compresión medular. En segmentos más inferiores, es característica la afectación de las vértebras de C2 a C5, donde no es infrecuente encontrar una subluxación o incluso luxación a consecuencia de la insuficiencia de los ligamentos cervicales lo que ocasiona dolor cervical, occipital, paraparesia y en casos extremos paraplejía. En casos de enfermedad muy avanzada y anquilosis, señalar que pueden aparecer fracturas vertebrales (que pueden provocar lesiones medulares de gravedad), especialmente en el segmento cervical más bajo, más infrecuentes son las del segmento superior, en especial en la apófisis odontoides.

Columna dorsal. En este segmento vertebral, la afectación de las articulaciones costo-vertebrales y costo-transversas puede ocasionar limitación en la respiración, por lo que en muchos pacientes puede observarse una respiración diafragmática. Sin embargo, la afectación

de estas articulaciones no se correlaciona con el grado de trastorno respiratorio, sino que este viene condicionado principalmente por el grado de rigidez espinal. También aquí existe un riesgo aumentado de fractura ósea, especialmente tras caídas desde la posición de bipedestación.

Columna lumbar. Es el sector de la columna que típicamente se afecta en la EA, provocando dolor inflamatorio a ese nivel, así como limitación funcional. Este también es un lugar de alto riesgo para las fracturas vertebrales, incluso con traumatismos moderados.

Artritis periférica. Suele desarrollarse durante los primeros años de la enfermedad, y típicamente es oligoarticular, asimétrica en extremidades inferiores, si bien en periodos de exacerbación el patrón de afectación articular puede ser poliarticular. Las articulaciones que se afectan con mayor frecuencia son las rodillas, tobillos, caderas, articulaciones tarsianas y metatarsianas. La afectación articular periférica tiende a resolverse sin deformidad residual, y raramente es permanente o erosiva.

Entesitis. Son muy frecuentes en la EA y clínicamente cursan con dolor local. Son más frecuentes en las extremidades inferiores, especialmente en las inserciones calcáneas del tendón de Aquiles y la fascia plantar. Otras localizaciones son: la inserción rotuliana del cuádriceps femoral, origen e inserción del ligamento rotuliano en el polo inferior de la rótula y en la tuberosidad tibial respectivamente, la inserción de los peroneos, el tibial posterior, los trocánteres, la tuberosidad isquiática y las espinas ilíacas. Se asocian muchas veces con bursitis y sinovitis en las zonas adyacentes. La talalgia puede ser incluso la primera manifestación de la EA, característicamente es persistente y resistente al tratamiento, y en ocasiones puede ser muy invalidante.

Espondilodiscitis. La espondilodiscitis inflamatoria (o destrucción discovertebral), aparece en los pacientes con EA de larga evolución. Se trata de una lesión erosiva de la unión discovertebral de patogenia desconocida. Generalmente se presenta como un dolor agudo bien localizado que se exacerba con el ejercicio, aunque pueden ser asintomáticas, detectándose en los estudios radiológicos rutinarios en los que aparecen erosiones del platillo vertebral adyacente al disco intervertebral con esclerosis manifiesta. Afecta fundamentalmente al sector dorsal bajo y lumbar, y en ocasiones se acompaña de compresión medular secundaria al proceso inflamatorio de partes blandas, necesitándose incluso de descompresión quirúrgica.

Manifestaciones extraarticulares. Para mayor información ver [capítulo “Manifestaciones extraarticulares”](#).

Diagnóstico

Por otro lado, y a pesar de sus limitaciones para las formas precoces, actualmente el **diagnóstico** de EA (establecida) se basa en los criterios de Nueva York Modificados (1984)[45], ([tabla 6](#)). Sin embargo, como ya hemos comentado ASAS está realizando un gran esfuerzo por definir los criterios de las formas más precoces ([capítulo “Diagnóstico”, recomendación 11](#)).

Sólo en casos de duda se recomienda realizar una RM, o incluso la ECO para la valoración de entesis con fines diagnósticos.

Curso y pronóstico

Existe una gran variabilidad en cuanto al **curso de la EA**. La enfermedad es progresiva, con periodos de exacerbación y remisión. El dolor y la rigidez generalmente disminuyen con el transcurso de los años, apareciendo la anquilosis vertebral y deformidades. El proceso muestra

una tendencia topográfica ascendente con el establecimiento de una cifosis, de gran arco y punto de partida bajo, de lo que resulta una proyección de la cabeza y del tronco hacia adelante. En casos extremos, toda la columna puede fusionarse, adoptando el tronco y cabeza una posición tan flexionada que limita el campo visual. El tórax puede deformarse dando lugar al tórax en tabla de planchar, y puede que el paciente tenga respiración abdominal. Con frecuencia se altera la marcha en estas formas avanzadas.

El hecho de que el curso sea muy variable hace que existan pacientes con formas leves, prácticamente asintomáticas, mientras que otros padecen formas muy graves que evolucionan rápidamente a anquilosis, o con gran destrucción articular o manifestaciones extraarticulares graves[100, 107].

Una cosa está clara, y es que es muy importante el diagnóstico y tratamiento precoz y adecuado de estos pacientes para mejorar el pronóstico.

Recomendación 126. En los pacientes con EA se debe realizar en diagnóstico e instaurar un tratamiento apropiado lo antes posible [1, A, 93,3%].

Siguiendo con el **pronóstico**, el sexo masculino, una edad temprana de inicio, y la presencia de artritis periférica se han correlacionado con una peor evolución de la EA. La influencia de factores ambientales como el tabaquismo, el bajo nivel educacional o situación socioeconómica baja, una actividad que requiera un esfuerzo físico intenso o una actividad física escasa, también se han asociado a peor pronóstico[104, 726].

Finalmente, y como hemos comentado previamente, la EA es menos frecuente en mujeres y habitualmente evoluciona también más lentamente, lo que con frecuencia dificulta el diagnóstico o lo confunde con otras patologías. Se han sugerido distintas explicaciones sobre esta menor prevalencia en las mujeres como: 1) la visión tradicional de la EA como una enfermedad de varones; 2) un curso más benigno; 3) mayor incidencia de artritis periférica sugiriendo otros diagnósticos; 4) cambios radiológicos menos prominentes; 5) progresión radiológica más lenta; 6) confusión entre sacroileitis y osteítis condensante del ilíaco[1000].

Evaluación

Consideraciones generales

Dado el carácter crónico y progresivo de la EA, es indudable la necesidad de evaluar correctamente al paciente con EA desde la primera visita (**capítulo “Evaluación”, recomendación 17**), así como la de realizar evaluaciones periódicas que nos permitan juzgar y documentar claramente si el paciente mejora o empeora respecto al inicio o a la última revisión.

Así, desde la primera visita, se recomienda realizar como mínimo una evaluación de la actividad, función, daño estructural, pronóstico, así como de la respuesta y toxicidad de los tratamientos para la misma (**capítulo “Evaluación”, recomendación 18**).

Esta evaluación (tanto para el diagnóstico como para el seguimiento), no sólo debe incluir una historia clínica y exploración física completos en cada visita (incluyendo la primera), sino también otro tipo de pruebas de laboratorio y radiológicas, así como de herramientas de evaluación estandarizadas y validadas como el BASDAI. Con ello evaluaremos una serie de dominios de la enfermedad. Algunos resultan imprescindibles y sirven para analizar la actividad inflamatoria de la EA, función, el daño estructural, y la respuesta y toxicidad del tratamiento. Y existe otra serie de dominios de la EA que se podrán evaluar en función de las

características de la enfermedad, interés del médico, en el contexto de proyectos de investigación u otros, e incluye por ejemplo la calidad de vida, costes, mortalidad, etc.

Estos parámetros que vamos a recoger en cada evaluación también nos van a permitir definir lo que consideramos como remisión, y EA activa, vital para poder tomar decisiones en relación al tratamiento.

En 2006, ASAS y EULAR colaboraron en la elaboración y publicación de un conjunto de 10 recomendaciones basadas en la evidencia publicada, para el manejo de la EA[2]. En dicha publicación, se especifica que en todo paciente con EA se debe registrar desde la primera visita cuatro grupos de datos: 1. Subjetivos del paciente (que se recogen por ejemplo por medio de cuestionarios), 2. Clínicos, 3. De laboratorio y 4. Imagen. Todo ello en relación siempre con la forma clínica de la EA que incluye la afectación axial, periférica, entesitis y manifestaciones extraarticulares. Para facilitar este trabajo, también ASAS elaboró un conjunto de dominios e instrumentos para medirlos (tabla 59), que varían en función de: si son para registrar en la historia clínica (1), si son para evaluar fármacos modificadores de los síntomas como los analgésicos o AINE (2), o la terapia física, o si son para evaluar fármacos que controlen la enfermedad (3), por ejemplo los FAME.

Tabla 59. Dominios e instrumento(s) del ASAS para la evaluación de la EA[2].

DOMINIO	1*	2*	3*	INSTRUMENTO(S)
Función física	X	X	X	- BASFI o IFD
Dolor	X	X	X	- EVA del dolor espinal nocturno en la última semana por la EA - EVA del dolor espinal en la última semana por la EA
Movilidad espinal	X	X	X	- Expansión torácica, test de Schöber, distancia occipucio-pared y flexión lateral lumbar o BASMI
Valoración global paciente	X	X	X	- EVA de la última semana
Rigidez	X	X	X	- Rigidez matutina (en minutos)
Artritis periférica, entesitis	X		X	- Número de articulaciones tumefactas y de entesis dolorosas
Reactantes de fase aguda	X		X	- VSG
Fatiga			X	- EVA de la fatiga del BASDAI
Imagen			X	- Rx AP de pelvis (sacroiliacas y caderas), Rx AP y lat de columna lumbar, y lat de columna cervical

* 1: para registrar en la historia clínica; 2: para evaluar fármacos modificadores de los síntomas; 3: para evaluar fármacos que controlen la enfermedad.

Abreviaturas: IFD=Índice funcional de Dougados; BASDAI=Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI=Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; BASMI=Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index; EVA=escala analógica visual; Rx=radiografía simple; AP=anteroposterior; lat=lateral.

Sin embargo, no toda nuestra práctica clínica está analizada y demostrada con la mejor evidencia posible. Al igual que ocurre con muchas otras enfermedades reumáticas, todavía existen lagunas de conocimiento que deben ser con la opinión de expertos. Además, y en relación con algunos instrumentos propuestos por el ASAS consideramos por ejemplo preferible utilizar escalas horizontales con descriptores numéricos en vez de la EVA tradicional. A esto hay que añadir las circunstancias particulares de cada enfermo, médico y sistema sanitario en el que se desarrolla la actividad.

Por todo ello, a lo largo de los siguientes puntos iremos desgranando lo que en esta guía de práctica clínica se considera necesario en cuanto a la evaluación de cada paciente con EA en la práctica diaria en nuestro país.

Así mismo, se recomienda utilizar formularios específicos que faciliten la recogida sistemática de datos de los pacientes con EA, preferiblemente en formato electrónico ([capítulo “Evaluación”, recomendación 19](#)).

Por otro lado, dada la gran presión asistencial a la que nos vemos sometido a diario, y la gran cantidad de variables a recoger en estos pacientes, sería muy recomendable el uso de hojas de recogida de datos a ser posible en formato electrónico para facilitar la evaluación de los mismos y no entorpecer nuestro día a día.

Primera evaluación del paciente con/con sospecha de EA

Recomendación 127. La primera evaluación de un enfermo con/con sospecha de EA debe incluir: historia clínica, exploración física, análisis de laboratorio (al menos: hemograma, bioquímica, VSG, PCR, HLA-B27), estudio radiológico (sacroiliacas, cadera y columna) y una evaluación del pronóstico [5,D, 93,3%].

Estos exámenes básicos facilitan el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad, la detección precoz de complicaciones y de los eventos adversos al tratamiento. La determinación de otros exámenes complementarios queda a criterio del médico, de las características del enfermo u otras circunstancias.

En la [tabla 60](#), resumimos los parámetros a recoger en la EA en la primera visita. Para obtener más información detallada consultar el [capítulo “Evaluación”](#).

Tabla 60. Primera evaluación del paciente con espondilitis anquilosante.

1)	Anamnesis general y musculoesquelética completa (incluyendo la rigidez matutina espinal)
2)	Datos sociodemográficos, nivel educativo, nivel socioeconómico, actividad laboral principal, situación laboral actual
3)	Historia familiar y personal de psoriasis, Aps, EII, u otra enfermedad reumática
4)	Comorbilidad y factores de riesgo cardiovascular
5)	Consumo previo y actual de fármacos con especial atención a los relacionados con la EA (analgésicos, AINE, corticoides, etc.)
6)	Examen físico general y del aparato locomotor
7)	Escala horizontal con descriptores numéricos (0-10), alternativamente EAV de dolor en la última semana
8)	Escala horizontal con descriptores numéricos (0-10), alternativamente EAV sobre la valoración de la actividad general de la enfermedad en la última semana por parte del paciente
9)	Escala horizontal con descriptores numéricos (0-10), alternativamente EAV sobre la valoración de la actividad general de la enfermedad en la última semana por parte del médico
10)	Recuento articular (44 articulaciones)
11)	BASDAI
12)	BASFI
13)	Test de Schöber, distancia dedo-suelo, flexión lateral lumbar, expansión torácica, occipucio-pared/trago-pared, rotación cervical
14)	Índice validado de valoración de entesitis (MASES preferible, Berlin, etc.)
15)	SF-12 ó ASQoL
16)	Radiología AP de pelvis y AP y lat de columna en sus tres segmentos, valorar si otras articulaciones afectas
17)	Análítica general (hemograma, bioquímica, orina elemental), HLA-B27, VSG, PCR

Abreviaturas: Aps=artritis psoriásica; EII=enfermedad inflamatoria intestinal; EA=espondilitis anquilosante; AINE=antinflamatorios no esteroideos; GC=glucocorticoides; EVA=escala analógica visual; BASDAI=Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI=Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index.

Recomendación 128. Se recomienda evaluar la rigidez espinal matutina en los pacientes con EA en minutos [5, D, 88,9%].

Comentar de lo previamente expuesto que en relación con la **rigidez espinal matutina**, no está muy claro si hay que evaluarla como duración o como gravedad (intensidad). ASAS no ha especifica alguna preferencia. Señalar que ambas se pueden evaluar mediante EVA. Pero dado lo sencillo que resulta evaluarla durante la anamnesis, recomendamos medirla en minutos, sin que esto excluya que se realice también una evaluación de su intensidad.

Por otro lado, en la EA se recomienda evaluar el dolor espinal (global y nocturno), la VGP y la VGM con escalas horizontales con descriptores numéricos (0-10), ([capítulo “Evaluación”, recomendaciones 33, 34, 35](#)).

El **dolor espinal** tanto global como nocturno, son también parámetros muy importantes en la evaluación de la EA. De la misma manera, se puede evaluar mediante EVA o con escalas horizontales y descriptores numéricos (0-10). Estas variables han demostrado ser lo suficientemente sensibles para detectar cambios mayores del 15% en relación a los basales. Sin embargo, cambios en valores más altos (cuando la enfermedad es más grave), son más sensibles a la percepción del paciente de cambio importante en comparación con los cambios cuando la enfermedad es más leve[1001]. Tampoco en este caso está del todo clara la magnitud del cambio necesaria para establecer la diferencia clínicamente importante.

La **VGP** es una herramienta sencilla y útil en la práctica diaria. Se prefiere valorarla en la última semana, para evitar las fluctuaciones a corto plazo de los síntomas. Una alternativa puede ser el Bath Ankylosing Spondylitis patient Global score (BAS-G)[1002]. Además, se ha demostrado que la VGP es una variable sensible al cambio, es decir que es apropiada para valorar si un tratamiento es efectivo. Y en este sentido, se ha constatado que cambios de al menos 15 mm (en el formato EAV) en relación con la situación previa, es la cantidad mínima necesaria para que el paciente refiera una mejoría importante para él[1003]. Sin embargo, no está claro si un empeoramiento de la misma magnitud provoca un efecto igual en la percepción del paciente. Por otro lado, se puede evaluar mediante EVA o con escalas horizontales y descriptores numéricos (0-10), que ha demostrado ser equivalente[1004].

Recomendación 129. En la EA se recomienda realizar un recuento articular del número de articulaciones tumefactas sobre un total de 44 [5, D, 80%].

En relación con el **recuento articular**, se recomienda evaluar la presencia de artritis de 44 articulaciones que incluyen: articulaciones acromioclaviculares, hombros, codos, muñecas, rodillas, tobillos, MCF, MTF, e IFP de las manos. No se suele recomendar medir dolor a la palpación para evitar la confusión con el dolor que se produce por la inflamación de otras estructuras como pueden ser las entesis[67].

Recomendación 130. Dado su gran valor pronóstico y funcional, se recomienda una evaluación clínica exhaustiva de la articulación de la cadera de forma rutinaria en la EA [5, D, 88,9%].

Recordar el gran valor pronóstico y funcional de la afectación de la cadera en la EA.

Recomendación 131. En la EA se recomienda realizar un BASDAI, tanto para valorar la actividad de la enfermedad como la respuesta al tratamiento [5, D, 95%].

El dolor espinal también forma parte del índice compuesto **BASDAI**[109], parámetro fundamental para la valoración de la actividad de la enfermedad, y en consecuencia para la toma de decisiones relacionadas con el tratamiento de estos pacientes.

La **fatiga** es considerada como un problema muy relevante hasta en el 65% de los pacientes con EA[999, 1005-1007]. Se han generado distintas escalas o índices para evaluarla[1006,

1008, 1009], pero actualmente lo que se recomienda es realizar un BADAI que ya incluye un ítem (pregunta 1) para valorar la fatiga.

Recomendación 132. Se recomienda el uso del BASFI como primera opción para evaluar la función de los pacientes con EA, de forma alternativa se puede evaluar con el IFD [5, D, 93,8%].

Por otro lado, la evaluación de la función es igualmente muy importante en la EA, para lo que se propone el **BASFI**[1010] o el **IFD**[113], que agrupan distintos conceptos relacionados con la salud, y que pueden darnos una buena imagen de cómo está afectando la enfermedad al paciente en su vida diaria. Ninguno ha demostrado ser mejor que el otro, pero dado que el BASFI parece más sencillo de administrar, es el que recomendamos como primera opción. Por otro lado, en pacientes tratados de forma convencional se ha visto que el BASFI empeora entre 0,5 y 1 unidad por año, y un BASFI elevado al inicio puede predecir un peor curso de la EA[1011]. Se ha sugerido que se realice en cada visita, pero que es posible que no sea muy útil si se realiza cada menos de 3-6 meses[67].

Recomendación 133. En los pacientes con EA se recomienda evaluar la movilidad espinal (como parte de la evaluación de la función) con el test de Schöber modificado, distancia dedo-suelo, flexión lateral lumbar, expansión torácica, occipucio-pared/trago-pared y la rotación cervical [5, D, 93,8%].

Siguiendo con la **movilidad espinal** en la EA, no existe una única medida que la evalúe de forma adecuada. Es por ello que hay que realizar varias que reflejen la afectación de la EA en las diferentes localizaciones en la que esta puede producir daño. Las maniobras propuestas (test de Schober modificado, distancia dedo-suelo, flexión lateral lumbar, expansión torácica, occipucio-pared/trago-pared, rotación cervical) han mostrado una buena correlación con los cambios radiológicos en las articulaciones sacroiliacas y columna vertebral[851, 1012, 1013]. Sin embargo, el resultado de estas pruebas no puede utilizarse como una aproximación al posible daño estructural subyacente, ya que los resultados pueden verse afectados también por ejemplo en un brote inflamatorio agudo[1014]. Finalmente, según algunos autores, la movilidad espinal hay que medirla al menos una vez al año, y no la consideran muy útil si se mide cada menos de 6 meses[67].

Recomendación 134. En la EA se recomienda evaluar las entesis mediante el dolor a la palpación y seguir un índice validado de las mismas (preferiblemente el índice MASES) [5, D, 78,8%].

Algunas **entesis** pueden resultar difíciles de evaluar porque son profundas. Por esta razón, lo que se recomienda es la búsqueda de dolor a la palpación y no de signos clínicos directos de inflamación. También es muy recomendable el seguir alguno de los índices validados en la EA. De todos ellos, el índice MASES[68], y alternativamente el índice de Berlín, dado que son rápidos, fáciles de realizar, y con una sensibilidad y especificidad aceptables, son los recomendados para seguir en la práctica diaria.

También se recomienda evaluar la calidad de vida en los pacientes con EA con instrumentos genéricos o específicos de la enfermedad (**capítulo “Evaluación”, recomendación 38**).

Otro aspecto muy relevante en los pacientes con EA es su **calidad de vida**, que puede verse muy mermada a consecuencia de la enfermedad. Existen distintos instrumentos, específicos como el ASQoL[126] o genéricos como el SF-12[125], sin que ninguno haya demostrado ser mejor que otro.

Recomendación 135. En la EA se recomienda evaluar el daño estructural en la radiografía simple de: AP de pelvis, y AP y lat de columna en sus tres segmentos, siguiendo escala de

graduación basada en los criterios de Nueva York (sacroiliacas), el mSASSS (columna), y valorar si se realizan más radiografías si hay otras articulaciones afectadas [5, D, 90%].

En cuanto al **estudio radiológico**, y a pesar de que la radiografía simple no es el mejor método de evaluación del daño estructural, dada su accesibilidad y bajo coste se recomienda realicen en pacientes con EA para tal fin, solicitándose radiografías para valorar al menos las articulaciones sacroiliacas y la columna, valorando la posibilidad de solicitar radiografías de otras localizaciones si hay clínica y se considera oportuno.

Recomendación 136. En la EA se recomienda evaluar tanto la VSG como la PCR [5, D, 91,1%].

En la EA se estima que cerca del 40% de los pacientes con afectación axial significativa no muestran elevaciones de los **reactantes de fase aguda**, VSG ni PCR[1015]. Incluso estudios con AINE en pacientes con afectación axial tampoco han demostrado cambios con la PCR[1016]. Sin embargo, en estos pacientes sí que se suelen elevar cuando hay manifestaciones periféricas o en algunas manifestaciones extraarticulares como la EII[770]. Por otro lado, tampoco está claro que el uno sea mejor que el otro, ni que exista un efecto aditivo si se solicitan conjuntamente[1017, 1018]. Aunque la VSG es más accesible y barata, es posible que la PCR sea más sensible en estadios precoces, por lo que se recomienda la evaluación de ambos.

Recomendación 137. En la EA se recomienda solicitar el HLA-B27 y otros biomarcadores en función de las dudas diagnósticas [5, D, 90%].

Tal y como hemos señalado en la [tabla 60](#), dentro de los denominados **biomarcadores**, solicitaremos el HLA-B27, que aunque per sé no es exclusivo de la EA, puede ayudarnos a la hora de orientar el diagnóstico.

Recomendación 138. En la EA se recomienda realizar una evaluación del pronóstico teniendo en cuenta factores como el sexo masculino, una edad temprana de inicio, la presencia de artritis periférica, el tabaquismo, el bajo nivel educacional o situación socioeconómica baja, la práctica habitual de una actividad que requiera un esfuerzo físico intenso o una actividad física escasa [5, D, 86,7%].

Finalmente, hay que incluir en cada visita una **evaluación del pronóstico**. Se buscarán factores de mal pronóstico en la EA como el sexo masculino, una edad temprana de inicio, la presencia de artritis periférica, el tabaquismo, el bajo nivel educacional o situación socioeconómica baja, la práctica habitual de una actividad que requiera un esfuerzo físico intenso o una actividad física escasa.

Evaluación durante el seguimiento de la EA

Recomendación 139. Se recomienda realizar un seguimiento sistematizado de los pacientes con EA que incluya la recogida de datos socio-laborales, clínicos, analíticos, radiológicos, pronósticos, y de respuesta/toxicidad del tratamiento. Su periodicidad va a depender del tipo de variable y características del paciente y su tratamiento [5, D, 81,1%].

Durante el seguimiento, y como en la primera visita, se realizarán también una historia clínica (aunque más corta y dirigida), exploración física, análisis de laboratorio (al menos: hemograma, bioquímica, VSG y PCR) con periodicidad variable, estudio radiológico (con periodicidad variable), y una evaluación del pronóstico. Es posible que alguno de los pacientes que veamos tenga pautado un tratamiento, aunque seguramente este sea a base de analgésicos y AINE e incluso es posible que las dosis y los intervalos no sean los óptimos. Por ello, ya en la primera visita se debe realizar una evaluación de la respuesta y toxicidad del tratamiento, aunque simplemente sea para confirmar que el paciente estaba siendo infra-tratado y reajustar el mismo. De todos modos, a partir de ese momento, y durante un periodo de tiempo muy probablemente largo, será el reumatólogo el que pauté y evalúe la respuesta. Por ello, una de las partes más relevantes del seguimiento de los pacientes con EA es la respuesta al tratamiento.

Aspectos y variables a evaluar

En la [tabla 61](#) resumimos las variables a evaluar durante el seguimiento de los pacientes con EA. Como se puede ver, muchos de los aspectos y variables de la primera visita se incluyen también en las sucesivas. Para más información consultar el [capítulo “Evaluación”](#).

Tabla 61. Seguimiento de los pacientes con espondilitis anquilosante*.

18) Anamnesis general y musculoesquelética (incluyendo la rigidez matutina espinal)
19) Cambios relevantes socioeconómicos o sociolaborales
20) Examen físico general y del aparato locomotor
21) Escala horizontal con descriptores numéricos (0-10), alternativamente EAV de dolor (global y nocturno) en la última semana
22) Escala horizontal con descriptores numéricos (0-10), alternativamente EAV sobre la valoración de la actividad general de la enfermedad en la última semana por parte del paciente
23) Escala horizontal con descriptores numéricos (0-10), alternativamente EAV sobre la valoración de la actividad general de la enfermedad en la última semana por parte del médico
24) Escala horizontal con descriptores numéricos (0-10), alternativamente EAV sobre la fatiga
25) Recuento articular (44 articulaciones)
26) BASDAI
27) BASFI
28) Test de Schöber, distancia dedo-suelo, flexión lateral lumbar, expansión torácica, occipucio-pared/trago-pared, rotación cervical
29) Índice validado de valoración de entesitis (MASSES preferible, Berlin, etc.)
30) SF-12 ó ASQoL
31) Radiología de articulaciones afectas: cada dos años. Antes, en función de la actividad de la enfermedad o aparición de nueva sintomatología
32) Analítica general (hemograma, bioquímica, orina elemental), VSG, PCR, otros en función de la actividad de la enfermedad, aparición de nueva sintomatología, tratamiento específico, etc.

* Se realizarán en cada visita a no ser que se indique otra cosa.

Abreviaturas: EVA=escala analógica visual; BASDAI=Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI=Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index.

Periodicidad de los controles de la EA

Recomendación 140. Se recomienda que, tras establecer el diagnóstico de EA, los controles se realicen con frecuencia (entre 2-4 semanas y 1,5-3 meses) para determinar la evolución de la

actividad de la enfermedad y respuesta/toxicidad al tratamiento. Posteriormente, cuando el paciente esté en remisión, o presente un bajo nivel de actividad, o una buena respuesta terapéutica, los controles se realicen cada 6 y 12 meses, con la excepción de aquellos pacientes que precisen de monitorización farmacológica con FAME o anti-TNF α , en los que los controles se realizarán cada 2-4 meses [5, D, 86,7%].

No existe un consenso uniforme a la hora de establecer la periodicidad de los controles en los pacientes con EA. Esta depende de la forma de presentación clínica de la enfermedad, de su grado de actividad, y de la necesidad de tratamiento.

Así, parece lógico que, al establecer el diagnóstico, los controles se realicen de forma más frecuente de la habitual para determinar la actividad de la enfermedad y su respuesta terapéutica, y alargar estos intervalos cuando exista control de la misma, con la excepción de aquellos pacientes, que por algún motivo precisen de controles más frecuentes, como estar en tratamiento con FAME o anti-TNF α [456, 1019].

Recomendación 141. En casos de aparición de dolor espinal agudo, artritis periférica o manifestaciones extraarticulares, se recomienda una evaluación lo más temprana posible, e incluso en el caso de algunas manifestaciones como la uveítis se recomienda una evaluación urgente [5, D, 91,1%].

Evaluación de la respuesta al tratamiento

Recomendación 142. Se recomienda utilizar las siguientes definiciones a la hora de evaluar la respuesta a un tratamiento [5, D, 90%].

Remisión de la enfermedad: ausencia de síntomas, signos y cualquier otro dato indicativo de actividad de la EA.

Actividad de la enfermedad: a la presencia a los 3-4 meses de, en las formas axiales un BASDAI ≥ 4 y al menos uno de: VGP >4 , dolor espinal nocturno >4 , aumento de reactantes de fase aguda. En las formas periféricas, la persistencia de artritis y/o entesitis en ≥ 1 localización y al menos uno de: VGP >4 , aumento de reactantes de fase aguda.

Menor actividad clínica posible: BASDAI ≤ 2 VGP < 2 , alternativamente BASDAI, VGP y dolor espinal nocturno < 4 .

Como hemos comentado previamente, esta es una de las partes más relevantes del seguimiento.

El **objetivo** del tratamiento de la EA es conseguir la remisión de la enfermedad, y en su defecto, reducir al mínimo la actividad inflamatoria para que se produzca una mejoría significativa de los síntomas y signos de la enfermedad, tales como la inflamación articular, el dolor y la rigidez, se preserve la capacidad funcional, manteniendo así una buena calidad de vida. Obviamente, controlar el daño estructural sería otro objetivo deseable.

Para conseguir todo ello, y así mejorar el pronóstico de los pacientes, previamente es imprescindible realizar un diagnóstico y comenzar con el tratamiento lo más pronto posible.

Existen distintas formas de evaluar si la respuesta al tratamiento es eficaz o no, y en el caso de la EA este es un campo en continuo estudio y desarrollo.

Como se ha descrito anteriormente, se considera **remisión de la enfermedad** como la ausencia de síntomas, signos y cualquier otro dato indicativo de actividad de la EA.

La definición de **enfermedad activa** es compleja, y depende de la localización de la EA (formas axiales y periféricas), y de una serie de dominios de la evaluación ([tabla 62](#)).

Tabla 62. Criterios de enfermedad activa.

Se considera enfermedad activa si se cumplen los siguientes requisitos durante un período ≥3-4 meses:	
1.	En las formas axiales:
	○ BASDAI ≥ 4, junto con al menos uno de los tres siguientes:
	▪ Valoración general de la enfermedad por el paciente ≥4 cm
	▪ Dolor espinal nocturno ≥4 cm
	▪ Elevación de reactantes de fase aguda (VSG y/o PCR)
2.	En las formas periféricas:
	○ Artritis y/o entesitis en una o más localizaciones, junto con al menos uno de:
	▪ Valoración global de la enfermedad por el paciente ≥4 cm
	▪ Elevación de los reactantes de fase aguda (VSG y/o PCR)

Abreviaturas: BASDAI=Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; cm=centímetros.

En caso de que no fuese posible la remisión de la enfermedad, entonces el objetivo del tratamiento de la EA sería conseguir la **menor actividad clínica posible**, que idealmente correspondería a un índice BASDAI ≤ 2 y una VGP < 2, lo que indicaría la práctica ausencia de dolor y rigidez articular. No obstante, se consideran aceptables un BASDAI y una VGP y dolor axial nocturno < 4 cm.

Otras definiciones de actividad, enfermedad avanzada, gravedad, etc.

Por otro lado, comentar que en los estudios publicados han sido varias las formas y definiciones empleadas para catalogar a la EA como **enfermedad activa**, que también varían en función del tipo de afectación y del fármaco considerado. Desde por ejemplo un BASDAI≥3[1020] o BASDAI≥4[411], BASDAI≥4 a pesar del uso de AINE[484], a un BASDAI≥4 y dolor≥4[388].

Muy recientemente, se ha propuesto (siguiendo con una metodología similar a la del DAS28) y validado otro índice de actividad, el ASDAS[1021, 1022]. Este índice incluye dominios relevantes tanto para el médico como para los pacientes con EA, [tabla 63](#), entre los que se incluyen varias preguntas del BASDAI (preguntas 1, 2, 3 y 6), la VGP, VSG y PCR. Se decidió excluir el BASFI porque es un instrumento que mide tanto la actividad como el daño, por lo que no se consideró apropiado para un índice específico sólo de medida de actividad. Actualmente este índice se compone de 4 índices diferentes (A, B, C, D), pendientes de demostrar cuál puede ser el mejor de ellos. Según los propios autores del ASDAS, los índices A y D (que precisan la medición de la VSG y PCR), pueden ser inviables en la práctica clínica diaria porque no siempre se solicitan estos parámetros. Pero por otro lado, este tipo de fórmulas puede incrementar el interés por considerarlos como reflejo (al menos) de diferentes procesos.

Por todo ello se necesitan todavía más estudios para valorar la utilidad del ASDAS tanto en EC como en la práctica diaria.

Tabla 63. ASDAS*.

INDICE	FÓRMULA
ASDAS A	= 0,122 x dolor lumbar (BASDAI P2) + 0,061 x duración RM (BASDAI P6) + 0,119 x VGP + 0,210 x v(VSG) + 0,383 x Ln(PCR+1)
ASDAS B	= 0,079 x dolor lumbar (BASDAI P2) + 0,069 x duración RM (BASDAI P6) + 0,113 x VGP + 0,086 x dolor o inflam periférico (BASDAI P3) + 0,293 x v(VSG)
ASDAS C	= 0,121 x dolor lumbar (BASDAI P2) + 0,058 x duración RM (BASDAI P6) + 0,110 x VGP + 0,073 x dolor o inflam periférico (BASDAI P3) + 0,579 x Ln(PCR+1)
ASDAS D	= 0,152 x dolor lumbar (BASDAI P2) + 0,061 x duración RM (BASDAI P6) + 0,078 x fatiga (BASDAI P1) + 0,224 x v(VSG) + 0,400 x Ln(PCR+1)

* El dolor lumbar, la valoración global del paciente, la duración de la rigidez matutina, el dolor/inflamación periférico y la fatiga se pueden evaluar bien con una EVA (0-10 cm) o con una escala horizontal y descriptores numéricos (0-10).

Abreviaturas: P=pregunta; RM=rigidez matutina; inflam=inflamación; Ln=logaritmo neperiano; BASDAI= Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; VGP=valoración global del paciente.

Por otro lado, no hay un consenso claro referente a la definición de **enfermedad grave**. Lo que sí parece claro es que algunos hallazgos como la anquilosis generalizada, la presencia de puentes óseos intervertebrales o la afectación de la cadera son datos de enfermedad grave. En base a ello, existe una clasificación radiológica de la gravedad de la EA ([tabla 64](#))[1023], que ha sido utilizada en algunos estudios, en los que se consideraba como enfermedad avanzada aquellos con estadio IV o V[393].

Tabla 64. Estadios de gravedad de la EA radiológicos.

ESTADÍO	HALLAZGOS RADIOLÓGICOS
I	Sacroileitis radiológica bilateral ≥ grado II
II	Afectación de la columna mínima en ≤ 1 segmento (≤ 3 vértebras equivalente al < 15% de la columna)
III	Afectación de la columna moderada en ≤ 2 segmentos (≤ 4-12 vértebras equivalente al 15-<50% de la columna)
IV	Afectación de la columna en > 2 segmentos (≤ 13-19 vértebras equivalente al 50-<80% de la columna)
V	Fusión espinal extensa ≥80% de la columna (>20 vértebras)

Aunque disponemos de datos sobre qué factores contribuyen negativamente al pronóstico de la EA, no está clara la definición exacta de **enfermedad de mal pronóstico**, pero parece que al menos una rápida progresión radiológica, y una elevación mantenida de la PCR pueden considerarse importantes para definir enfermedad de mal pronóstico[1023].

Todavía no del todo desarrollado, pero en la EA, para algunas de sus variables, disponemos de lo que denominamos como **diferencia mínima clínicamente importante**. Es decir, cuánto ha de cambiar al menos una variable, como por ejemplo el BASDAI tras el uso de un determinado fármaco, para que el paciente lo perciba como un cambio importante para su estado de salud. Siguiendo este criterio, se han desarrollado valores para el BASDAI, BASFI y BAS-G, que se muestran en la [tabla 65](#).

Tabla 65. Diferencia mínima clínicamente importante para el BASDAI, BASFI y BAS-G.

VARIABLE	DIFERENCIA MÍNIMA CLÍNICAMENTE IMPORTANTE	
	VALOR ABSOLUTO (mm)	VALOR RELATIVO (%)
BASDAI	7 (sensibilidad=60%, especificidad=85%)	17,5 % (sensibilidad=60%, especificidad=84%)
BASFI	10 (sensibilidad=65% especificidad=82%)	20% (sensibilidad=63% especificidad=78%)
BAS-G	15 (sensibilidad=61% especificidad=74%)	27,5% (sensibilidad=64% especificidad=71%)

Abreviaturas: BASDAI=Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI=Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; BAS-G=Bath Ankylosing Spondylitis Patient Global Score.

Medidas/criterios de respuesta al tratamiento

A lo largo de los últimos años se han propuesto distintas medidas para evaluar la eficacia de los fármacos en la EA, especialmente con la llegada de los anti-TNF α . Por lo tanto, muchas de ellas son de uso habitual en los EC. Entre ellas destacan el ASAS 20[1024], ASAS 40[411, 1024], remisión parcial ASAS[391], BASDAI 50[411], y ASAS 5 de 6[1025], todas expuestas en la [tabla 66](#).

Que se apliquen en el contexto de la investigación no implica que necesariamente se deban y/o puedan implantar y seguir en la práctica diaria para evaluar la respuesta a un determinado tratamiento. Además, ninguna ha demostrado hasta la fecha ser mejor que otra, a lo que por supuesto hay que añadir que la gran variabilidad en cuanto a la expresión clínica de la EA y las circunstancias particulares de cada caso hace que necesitemos de varios criterios objetivos para evaluar correctamente la respuesta al tratamiento y dar las pautas más oportunas y adecuadas en cada momento (ver punto siguiente).

Tabla 66. Medidas de respuesta en la espondilitis anquilosante.

MEDIDA/CRITERIO	DEFINICIÓN
ASAS 20	Mejoría de $\geq 20\%$ y mejoría absoluta de ≥ 1 unidad (en una escala de 0 a 10) en al menos 3 de los siguientes 4 dominios sin empeoramiento $\geq 20\%$ y ≥ 1 unidad del dominio restante (si se cumplen 3), en una escala de 0 a 10: <ul style="list-style-type: none"> • VGP (escala horizontal con descriptores numéricos) • Dolor (global y nocturno, escala horizontal con descriptores numéricos) • Función (BASFI) • Inflamación (media de las preguntas 5 y 6 del BASDAI)
ASAS 40	Lo mismo que el ASAS 20 pero con una mejoría del 40% y ≥ 2 unidades y sin empeoramiento ninguno del dominio restante (si se cumplen 3)
Remisión parcial ASAS	Un valor no mayor de 2 unidades en cada dominio (escala de 0 a 10): <ul style="list-style-type: none"> • VGP (escala horizontal con descriptores numéricos) • Dolor (global y nocturno, escala horizontal con descriptores numéricos) • Función (BASFI) • Inflamación (media de las preguntas 5 y 6 del BASDAI)
BASDAI 50	Mejoría $\geq 50\%$ del BASDAI en relación a la medición anterior
ASAS 5 de 6	Mejoría $\geq 20\%$ en al menos 5 dominios: <ul style="list-style-type: none"> • VGP (escala horizontal con descriptores numéricos) • Dolor (global y nocturno, escala horizontal con descriptores numéricos) • Función (BASFI)

- Inflamación (media de las preguntas 5 y 6 del BASDAI)
- PCR
- Movilidad espinal (flexión lateral de la columna lumbar)

Abreviaturas: BASDAI= Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI= Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; VGP=valoración global de la enfermedad del paciente.

Recomendación 143. Se recomiendan como variables de respuesta al tratamiento en la EA el BASDAI, la VGP, dolor espinal nocturno, artritis/entesitis y reactantes de fase aguda [5, D, 88,9%].

Como se puede deducir del número de posibles medidas de respuesta al tratamiento no existe una estándar que goce de un amplio consenso. Por ello, en base a la experiencia de los que habitualmente trabajan con este tipo de pacientes, recomendamos los siguientes parámetros: BASDAI, la VGP, dolor espinal nocturno, artritis/entesitis y los reactantes de fase aguda como elementos para evaluar la respuesta al tratamiento y tomar decisiones sobre el mismo que se detallan en el punto siguiente.

Cambios en el tratamiento

Recomendación 144. Siempre que no se alcanza el objetivo terapéutico en la EA hay que tomar una decisión terapéutica [5, D, 88,9%].

A continuación, y tal y como se ha comentado en los **capítulos “Tratamiento”, “Otros tratamientos”**, resumimos, siguiendo con las recomendaciones dadas por la SER[5], los criterios de respuesta al tratamiento en la EA (en relación a la clínica musculoesquelética) en función del tipo de afectación de la misma. Para ver lo referente a otras manifestaciones consultar **capítulo “Manifestaciones extraarticulares”**.

Como ya se comentará en el punto siguiente, en los pacientes con EA y afectación axial el tratamiento de inicio de elección son los AINE (salvo contraindicación). En este caso, y tal como muestra la **figura 13**, la respuesta al tratamiento se evalúa a los 3 meses, y los criterios para evaluarla son el BASDAI, la VGP, el dolor nocturno y los reactantes de fase aguda.

Recomendación 145. Se recomienda continuar con los AINE a la dosis mínima eficaz si los pacientes con EA alcanzan el objetivo terapéutico [5, D, 86,7%].

Pero algunos no responderán.

Recomendación 146. Se recomienda considerar que no hay respuesta al tratamiento en la EA con afectación axial si a los 3-4 meses de tratamiento a dosis plenas/máxima toleradas de al menos 2 AINE el BASDAI es ≥ 4 y (uno de los siguientes): VGP ≥ 4 , dolor nocturno ≥ 4 y/o hay aumento de los reactantes de fase aguda [5, D, 92,2%].

Por otro lado, en el caso de afectación periférica, el esquema de tratamiento es el que se expone en la **figura 14a**. En este caso, la respuesta al tratamiento se evalúa a los 3-4 meses, y se considera que no hay respuesta si pasado ese tiempo persiste la artritis/entesitis y la VGP ≥ 4 y/o hay aumento de los reactantes de fase aguda.

Recomendación 147. Se recomienda considerar que no hay respuesta al tratamiento en la EA con afectación periférica si a los 3-4 meses de tratamiento a dosis plenas/máxima toleradas de (AINE y/o SSZ, GC locales y sinovectomía química) persiste la artritis/entesitis y la VSG ≥ 4 y/o hay aumento de los reactantes de fase aguda [5, D, 92,2%].

Finalmente, y a la hora de evaluar la respuesta al tratamiento con anti-TNF α , se considerará lo mostrado en la (figura 15).

Recomendación 148. Se recomienda evaluar la respuesta al agente anti TNF- α en la EA cada 3-4 meses teniendo en cuenta el BASDAI, la VGP, dolor espinal nocturno, y reactantes de fase aguda [5, D, 91,1%].

Tratamiento de la EA

Consideraciones generales

Recomendación 149. La elección del tratamiento en la EA debe basarse en las características de la enfermedad y del paciente [5, D, 95,6%].

El objetivo del tratamiento en la EA, al igual que en el resto de EsA, es la remisión de la enfermedad, y en su defecto reducir el dolor y la rigidez, prevenir la anquilosis y deformidades, todo ello para mantener una buena capacidad funcional y una óptima calidad de vida.

Dicho tratamiento, debe de plantearse en función de las características específicas de la enfermedad y del paciente, tal y como recomienda ASAS/EULAR[2], **tabla 67**:

Tabla 67. Factores en los que se debe basar el tratamiento de las pacientes con espondilitis anquilosante.

1. Actividad inflamatoria
2. Dolor
3. Función y discapacidad
4. Forma clínica: axial, periférica, entesítica, extrarticular
5. Factores de gravedad de la EA: afectación de la cadera, daño estructural, deformidades espinales
6. Factores de riesgo generales: edad avanzada, comorbilidad, medicaciones concomitantes
7. Deseos y/o expectativas del paciente

Actualmente no disponemos de ningún tratamiento curativo, pero sí de fármacos y otras intervenciones que pueden producir una mejoría muy importante en los pacientes con EA.

Los pilares básicos del tratamiento de las EA lo constituyen los tratamientos farmacológicos, así como los programas de ejercicios y fisioterapia.

También, los grupos de autoayuda o asociaciones de pacientes pueden ser de gran utilidad.

Tratamiento farmacológico de la EA

Dentro de la terapia farmacológica actualmente disponemos de; AINE y otros analgésicos, GC, FAME y los anti-TNF α , además de otras terapias como el pamidronato.

En la **tabla 68** exponemos los tratamientos de la EA con su nivel de evidencia y grado de recomendación en base a la literatura publicada, esto no significa que las recomendaciones emitidas por la ESPOGUÍA sean similares.

Tabla 68. Tabla de la evidencia de los tratamientos de la EA.

FÁRMACO O ACTUACIÓN	NE	GR	COMENTARIOS
Analgésicos	5	D	La amplia experiencia y baja toxicidad en general avalan su uso
AINE	1b	A	Tanto para la afectación axila, periférica y entesitis
COX-2	1b	A	Valorar su uso como posible alternativa a los AINE
Infiltración local de GC			La experiencia clínica avala su uso en casos seleccionados de artritis periférica y entesitis
Sacroileitis	1b	A	
Artritis periférica	5	D	
Entesitis	5	D	
SZZ			Se ha mostrado eficaz para las formas periféricas
Artritis periférica	1a	A	No se ha mostrado claramente eficaz en la afectación axial ni entesitis
Uveitis	2c	B	
MTX			No se ha mostrado claramente eficaz en la afectación axial, periférica ni entesitis, sí en las uveitis
Uveitis	2c	B	
LEF	2b	B	No hay evidencia suficiente que avale claramente su eficacia para ser recomendado como uso rutinario
Bifosfonatos	2b	B	No hay evidencia suficiente que avale claramente su eficacia para ser recomendado como uso rutinario
Talidomida	2b	B	No hay evidencia suficiente que avale claramente su eficacia para ser recomendado como uso rutinario
Anti-TNFα	1b	A	Ninguno de los 3 ha demostrado ser claramente superior a los otros
Fisioterapia	1b	A	De elección en todos los pacientes con EA
Ejercicios en casa	2a	B	Aún siendo eficaces, lo son menos que la fisioterapia
Radiosinovioirresis	2c	B	Se ha estudiado principalmente en artritis muy refractarias
Cirugía	2c	B	La cirugía se ha mostrado eficaz en relación con la prótesis de cadera, menos definida está su eficacia en la de columna

Abreviaturas: NE=nivel de evidencia; GR=grado de recomendación; AINE=antiinflamatorio no esteroideo; GC=glucocorticoides; SSZ=salazopirina; MTX=metotrexato; LEF=leflunomida; EA=espondilitis anquilosante.

1. AINE y otros analgésicos

Recomendación 150. Los AINE son el tratamiento elección en los pacientes con EA [1b, A, 93,3%].

Salvo contraindicación, los AINE deben de ser el tratamiento de primera línea en la EA, ya que producen una rápida mejoría del dolor (axial y periférico), función, y rigidez, ayudando a mantener una calidad de vida normal[165-170].

En la EA se recomiendan AINE de acción prolongada, preferiblemente al acostarse, a dosis que controlen los síntomas durante las fases de mayor actividad. Una vez alcanzado el objetivo terapéutico, se deben prescribir a la dosis mínima eficaz.

Recordar que la respuesta a estos fármacos difiere marcadamente de un enfermo a otro, y hasta un 25% de los mismos puede no responder. Por ello, para considerar a un paciente refractario a AINE, deben haberse utilizado al menos 2 AINE diferentes durante un período conjunto mínimo de 3 meses a la dosis máxima recomendada o tolerada (excepto que exista evidencia de toxicidad a dosis plenas).

Los inhibidores de la COX-2 son también eficaces[37] con la ventaja de que tienen menos efectos gastroerosivos aunque las dudas sobre la seguridad cardiovascular obligan a recomendar precaución en su utilización.

Recomendación 151. Los COX-2 pueden considerarse en los pacientes con EA refractarios o intolerancia/contraindicación a los AINE [1b, A, 90%].

En pacientes con EA en los que los AINE sean insuficientes, estén contraindicados, o mal tolerados, se pueden utilizar analgésicos tipo paracetamol y opiáceos.

Para más información sobre la eficacia y seguridad de los AINE y COX-2 consultar el [capítulo “Tratamiento”](#), y las recomendaciones establecidas por la SER al respecto[174].

2. GC

Recomendación 152. La infiltración de GC intra o periarticular se puede considerar como terapia coadyuvante en pacientes seleccionados con EA y sacroileitis [1c, A, 83,3%], mono u oligoartritis persistentes o entesitis [5, D, 83,3%], siempre valorando el posible riesgo de eventos adversos especialmente la rotura tendinosa. Sólo en situaciones excepcionales con gran componente inflamatorio se recomienda el uso de GC sistémicos [2b, B, 83,3%].

Actualmente el empleo de los GC sistémicos en la EA está limitado debido a que no son tan eficaces como en otras enfermedades reumáticas, y a que su uso, durante periodos prolongados, se asocia a toxicidad. Sin embargo, pueden ser una opción complementaria (coadyuvante) a los AINE sobre todo en EA con afectación periférica, o una posible opción de tratamiento (que no la de primera elección) si intolerancia o refractariedad a los AINE.

En la práctica clínica, los GC sistémicos, incluyendo los pulsos intravenosos se reservan para las fases de gran actividad inflamatoria[185-188], ya que a menudo se observan recidivas a corto plazo tras su suspensión.

Señalar por otro lado que, aunque actualmente no disponemos de una amplia evidencia en la EA, los GC intra o periarticulares pueden tener una respuesta clínica satisfactoria en estos pacientes, por lo que ASAS/EULAR los recomiendan en casos seleccionados de pacientes con sacroileitis, artritis periférica persistente o entesitis[2].

Administrados de forma local en sacroiliacas (tanto intra como periarticularmente), e incluso articulaciones facetarias, han demostrado eficacia, con persistencia de la respuesta hasta al menos dos meses[175, 177].

Por otro lado, existe poca evidencia de calidad sobre el uso GC locales en la artritis periférica y entesitis en la EA, pero la experiencia clínica sí que muestra que puedan ser eficaces en casos seleccionados[2, 181, 182], tampoco sobre el GC concreto a utilizar, por lo que cada médico deberá basarse en sus conocimientos y experiencia para la elección del mismo.

Finalmente indicar que a día de hoy no hay suficientes datos sobre el uso de GC locales en pacientes con EA y afectación axial que permita emitir una recomendación en este sentido.

Para más información sobre la eficacia y seguridad de los GC consultar [capítulos “Tratamiento”, “Otros tratamientos”](#).

FAME y otros fármacos

Su indicación, posología, eventos adversos y monitorización se expone en las [tablas 40 y 41](#).

SSZ

Recomendación 153. Se recomienda el uso de la SSZ en la EA con afectación periférica [1a, A, 82,2%] y en los casos de uveítis [2c, B, 82,2%].

Es el FAME más utilizado en los pacientes con EA, y el único recomendado por ASAS/EULAR para casos de EA con artritis periférica[2].

La SSZ parece que es más útil en la EA con afectación periférica, siendo poco eficaz en las formas axiales[191, 192], y también existe evidencia de su eficacia en la prevención de brotes de uveítis anterior asociada a la EA[212, 213].

Sin embargo, y en relación con las formas precoces, se ha publicado un gran EC multicéntrico placebo-control[190], en pacientes enfermedad de corta evolución (ESI y EA precoz), en el que los pacientes con lumbalgia inflamatoria sin artritis periférica tratados con SSZ, en comparación con el placebo habían mejorado significativamente más el BASDAI. Este hallazgo necesita de más estudios que lo confirmen.

Tampoco se ha mostrado claramente eficaz (evaluado clínicamente y mediante ECO según estudios), en el tratamiento de las entesitis [77, 191, 204].

Para más información sobre la eficacia y seguridad de la SSZ consultar el [capítulo “Tratamiento”](#).

MTX

Recomendación 154. Se recomienda valorar individualmente el uso del MTX en aquellos pacientes con EA refractarios (sobretudo en las formas periféricas y entesitis) a todas las terapias de eficacia demostrada disponibles [5, D, 74,4%], y en las uveítis [2c, B, 74,4%].

Los estudios sobre el uso del MTX en la EA han mostrado resultados contradictorios[230-237], por lo que actualmente su uso no es recomendado por ASAS /EULAR[2], aunque curiosamente, se estima que cerca del 11-13% de los pacientes con EA están siendo tratados con MTX, principalmente por la afectación periférica. A esto añadir que las dosis utilizadas en los estudios rondaban los 7,5-10 mg/semana de MTX, por lo que se necesitan estudios para evaluar el uso de MTX a dosis mayores y definir así su papel en la EA. Señalar que su uso como coadyuvante con IFX no parece incrementar la eficacia del anti-TNF α [415].

En relación con las uveítis anteriores, se ha observado un descenso significativo del número de brotes de tras un año de tratamiento con MTX[246].

Finalmente el MTX (7,5-10 mg/semana durante 6-12 meses) no parece producir una clara mejoría de las entesitis[229].

Para más información sobre la eficacia y seguridad del MTX consultar el [capítulo “Tratamiento”](#).

LEF

Recomendación 155. Se recomienda valorar individualmente el uso de la LEF en aquellos pacientes con EA y afectación periférica refractarios a todas las terapias de eficacia demostrada disponibles [5, D, 70%].

La LEF en la EA sólo hay publicado un EC randomizado placebo-control[262], en el que la LEF a dosis de 20 mg/día no mostró diferencias estadísticamente significativas en el ASAS 20, tampoco en cuanto al dolor, BASG, BASDAI, BASFI, BASMI, PCR, sí en la VSG. En otro estudio abierto[263], la LEF (20 mg/día) se mostró eficaz para la artritis periférica, no para controlar síntomas axiales. Necesitamos más estudios para dilucidar su eficacia.

Para más información sobre la eficacia y seguridad de la LEF consultar el [capítulo “Tratamiento”](#).

Otros FAME

Recomendación 156. Se recomienda valorar individualmente el uso de la CsA, AZA, sales de oro, ciclofosfamida y D-penicilamida siempre que no exista posibilidad de otros tratamientos o exista fracaso al resto de terapias disponibles y el paciente con EA esté clínicamente activo y se considere que el potencial beneficio puede superar a los posibles eventos adversos [5, D, 48,8%].

En la EA sólo existe un caso publicado sobre el uso de la **CsA**[277] en el que un paciente fue tratado para su poliartritis con terapia combinada, CsA y AZA, con éxito.

La **AZA** se ha descrito en 2 estudios en la EA. En un estudio randomizado (de baja calidad), se comparó la AZA (dosis de 100-150 mg/día) con la SSZ (2-3 gr/día). Muchos de los pacientes con AZA no la toleraron, de los que sí, el 67% alcanzaron una respuesta del 25% en el BASDAI[299]. Existe un caso publicado de respuesta a la AZA intravenosa[300].

Siguiendo con las **sales de oro**, en la EA existe una serie de casos con sales de oro orales en los que no se vio eficacia[304].

La **D-penicilamida** se ha utilizado en la EA con resultados dispares. Un EC randomizado[314], y en varias series de casos[315, 316] no encontraron beneficio mientras que en un estudio abierto se objetivaron mejorías tanto en la afectación periférica como axial[317].

En relación con la **ciclofosfamida**, se ha visto en un estudio abierto en la EA que a dosis de 200 mg/2 días intravenosa durante 3 meses, y posteriormente a dosis de 100 mg/día vía oral, produce una mejoría en la artritis periférica y VSG[319]. Resultados similares se han publicado en otros estudios[320, 321].

Por último señalar que los de los fármacos **antipalúdicos** casi no se dispone información en la EA[324].

Para más información sobre la eficacia y seguridad de estos fármacos consultar el [capítulo “Tratamiento”](#).

Otros fármacos

Recomendación 157. Se recomienda valorar individualmente el uso de la talidomida en aquellos pacientes con EA y afectación axial especialmente grave y refractaria a todas las terapias de eficacia demostrada disponibles, teniendo muy presente su perfil de toxicidad [5, D, 58,8%].

La **talidomida** es un fármaco de acción neutralizante sobre el TNF- α , que puede ser eficaz en formas graves y discapacitantes de EA con afectación axial[358-361], aunque esta evidencia es pobre y de escasa calidad. Además, y debido a sus numerosos efectos adversos, su uso actualmente está muy limitado.

Recomendación 158. El pamidronato puede ofrecerse en casos seleccionados a pacientes con EA refractarios a los tratamientos convencionales y en los que existe alguna contraindicación para el inicio de terapia con anti-TNF α [5, D, 55,6%].

Se ha demostrado que los bifosfonados pueden tener ciertos efectos antiinflamatorios. Su uso sin embargo en la EA no está del todo definido. De los bifosfonados, el que básicamente se ha estudiado es el **pamidronato**.

Los estudios publicados en la EA[336-342] analizaron la eficacia del fármaco en pacientes con EA activa y refractarios a AINE, en los que prácticamente todos recibieron 6 ciclos intravenosos (60 miligramos/mes). De los resultados se puede inferir que el pamidronato puede ser eficaz en algunos pacientes tanto en la forma axial y periférica. Si bien la eficacia sobre la sinovitis activa no ha sido confirmada en todos los estudios, parece que el pamidronato es más efectivo en el tratamiento de la enfermedad axial.

Para más información sobre la eficacia y seguridad del pamidronato y talidomida consultar el [capítulo “Tratamiento”](#).

Terapia biológica

Recomendación 159. Cuando esté indicado el uso de un anti-TNF α en la EA, la elección de uno u otro dependerá del criterio médico y las manifestaciones y circunstancias particulares de cada paciente [5, D, 93,3%].

Actualmente disponemos de tres antagonistas del TNF- α : ETN, IFX y ADA, con indicación registrada para la EA. Para ver su indicación, posología, eventos adversos y monitorización ver [tablas 46 y 47](#).

Los tres agentes biológicos son efectivos en la EA[401], pero no hay datos que avalen la superioridad de un antagonista del TNF- α sobre otro, por lo que la elección concreta dependerá del criterio médico y las circunstancias particulares de cada paciente.

IFX

Recomendación 160. Se recomienda el uso de IFX en pacientes con EA refractarios a AINE y otros tratamientos sintomáticos (analgésicos, infiltraciones locales de GC) en las formas axiales y refractarios a AINE, FAME y tratamientos sintomáticos (analgésicos, infiltraciones locales de GC, sinoviortesis) en las formas periféricas [1a, A, 91,1%].

Los **EC** controlados realizados han puesto de manifiesto la eficacia del IFX (en comparación con el placebo) en pacientes con enfermedad activa y refractaria a AINE y/o FAME en relación al dolor y función evaluado de diferentes maneras incluyendo el BASDAI, BASFI, BASMI, ASAS20, calidad de vida[69, 404, 405], respuesta que se mantiene hasta al menos los 2 años de tratamiento[406]. Esto se ha visto principalmente para la afectación axial. Además, se ha constatado mejoría de la actividad inflamatoria (que no la progresión) en sacroiliacas y entesitis espinales valorado por RM hasta los 8 meses de tratamiento[407-410], parámetros de laboratorio[411, 412], discapacidad laboral[413], o densidad mineral ósea[406]. También que se obtiene mayor beneficio con su uso continuo en comparación con su uso a demanda[414], pero no al añadir MTX[415].

Los **estudios observacionales** publicados, han servido para valorar la eficacia y seguridad del IFX a largo plazo en un contexto más próximo a la práctica clínica diaria[416-418]. De nuevo el IFX se mostró eficaz en los mismos parámetros, efecto que se mantiene hasta con 5 años de tratamiento[381, 414, 419, 420]. También se ha constatado su efectividad en la artritis y entesitis periférica[421, 422], así como la gran cantidad de brotes tras la suspensión del fármaco, pero también lo eficaz y seguro que se muestra al introducirlo[386, 423], las dudas acerca de la progresión radiológica[389, 397], y hasta su eficacia al reducir el número de ingresos hospitalarios y días de estancia media[424]. Finalmente existe controversia en si el IFX puede ser o no costo-efectivo[401, 425, 426].

ETN

Recomendación 161. Se recomienda el uso de ETN en pacientes con EA refractarios a AINE y otros tratamientos sintomáticos (analgésicos, infiltraciones locales de GC) en las formas axiales y refractarios a AINE, FAME y tratamientos sintomáticos (analgésicos, infiltraciones locales de GC, sinoviortesis) en las formas periféricas [1a, A, 90%].

Los **EC** controlados realizados con ETN a dosis de 25 mg 2 veces por semana han mostrado que, en pacientes con EA activa y refractaria a AINE y/o FAME, en comparación con el placebo, este fármaco es mucho más eficaz para: el dolor espinal, función, rigidez matutina, movilidad espinal, entesitis, índices como el BASDAI, BASFI, ASAS20/50/70, parámetros de laboratorio (VSG, PCR), y calidad de vida[374, 447, 448]. En la RM se ha constatado mejoría en la inflamación espinal a los 3 meses de tratamiento con dosis estándar[449]. También se ha visto que se efecto es rápido, con tratamientos desde 12 semanas hasta los 6 meses, aunque al suspender la medicación se producen muchos brotes[387]. Además parece que puede ser efectivo en adultos con EA de comienzo temprano[450]. Finalmente, al menos dos estudios de 12 semanas de duración han demostrado que la eficacia del ETN a dosis de 50 mg/sem era similar a la de 25 mg 2 veces por semana[451, 452].

Los **estudios observacionales** confirman la eficacia del ETN a dosis habituales, incluyendo también la artritis periférica[372, 453-457], en tratamientos de hasta 5 años[458-461]. También se ha demostrado que al reintroducir el ETN hay respuesta clínica sin mayores problemas[388]. Por otro lado, estudios con radiología convencional de hasta 2 años de duración han constatado que la enfermedad sigue progresando[396]. Además, en relación con otras variables, destacamos que con ETN se puede obtener un efecto beneficioso sobre los biomarcadores de degradación del cartílago articular y del turnover óseo [462-464], es poco inmunogénico[465], y también mejora la disfunción microvascular descrita en la EA[466].

Al igual que con el IFX, se necesitan más análisis en profundidad para evaluar si realmente estos fármacos son costo-efectivos[401].

ADA

Recomendación 162. Se recomienda el uso de ADA en pacientes con EA refractarios a AINE y otros tratamientos sintomáticos (analgésicos, infiltraciones locales de GC) en las formas axiales y refractarios a AINE, FAME y tratamientos sintomáticos (analgésicos, infiltraciones locales de GC, sinoviortesis) en las formas periféricas [1a, A, 88,9%].

En los **EC** publicados se ha constatado, que en pacientes con EA activa y refractaria a AINE y/o FAME, en comparación con el placebo, ADA (40 mg/2 sem) durante 6 meses, es estadísticamente superior a la hora de mejorar el dolor espinal general y nocturno, función, fatiga, rigidez matutina, movilidad espinal, entesitis (valorado con el índice MASES), otros índices como el BASDAI, BASFI, ASAS20/40/70, ASAS40/BASDAI50, parámetros de laboratorio como la PCR, o la calidad de vida[481-483]. También se ha visto remisiones parciales ASAS de hasta el 22%[375]. Por otro lado, se ha visto en la RM mejoría de la inflamación vertebral, así como una supresión de algunos biomarcadores que reflejan el daño estructural en estos pacientes[376].

Los **estudios abiertos y las extensiones de los anteriores**, siguen en la línea de los EC, objetivándose mejorías en las mismas variables previamente comentadas[484], incluyendo los signos de inflamación espinal objetivados con RM[485, 486]. Además, el efecto se mantiene incluso a los 3 años de tratamiento[487-489]. Asimismo, ADA se ha mostrado eficaz en pacientes con EA avanzada, en los que mejoran los síntomas y signos de enfermedad activa y se pueden conseguir remisiones parciales de entre el 7-30%[392, 393], así como en la artritis

periférica[490]. También mejora la productividad laboral[491], pero de momento tampoco parece que el ADA influya en la progresión radiológica de esta enfermedad[492], y son necesarios más análisis para establecer si es o no costo-efectivo[401].

Cambios del tratamiento farmacológico en la EA

La persistencia de actividad después de que el paciente se halla sometido a un tratamiento correcto indica que la enfermedad no está adecuadamente controlada y se debe considerar un cambio de estrategia terapéutica.

Otros tratamientos

Infiltración local de GC

Como ya se ha comentado previamente, las infiltraciones locales con GC pueden ser muy útiles en pacientes con artritis periférica, así como en casos de entesitis periférica y bursitis, aunque las entesis son una localización donde existe riesgo de complicaciones sobretodo de rotura tendinosa[182, 183]. En casos de coxitis muy sintomáticas[3, 179], la infiltración guiada con ecografía o TAC puede aliviar de forma notable aunque a menudo solo de manera transitoria. En la EA la infiltración con GC de las articulaciones sacroilíacas ha demostrado también un efecto beneficioso[177], aunque dada su complejidad esta opción es poco frecuente en la práctica clínica.

El tratamiento local recomendado de primera elección es la infiltración intraarticular con esteroides de liberación lenta (depot), como el betametasona y el acetato de triamcinolona. Cuando las infiltraciones con GC han fracasado (3 infiltraciones consecutivas separadas por 4 semanas), se puede considerar la sinoviólisis.

Finalmente disponemos de escasa evidencia de la inyección intrarticular de fármacos anti-TNF α , existe algún caso publicado sobre el uso del IFX en pacientes con monoartritis resistentes[855].

Para más información sobre la eficacia y seguridad consultar los [capítulos “Tratamiento”, “Otros tratamientos”](#).

Sinoviólisis

Recomendación 163. Se recomienda valorar la sinoviólisis radioisotópica (asociado a GC en la inyección) en casos de EA con artritis refractarias a tratamientos convencionales incluyendo la infiltración con GC, muy sintomáticas y/o que provocan un gran trastorno funcional [5, D, 80%].

La radiosinovectomía consiste en la administración intraarticular de un radiofármaco en forma coloide emisor de partículas beta de alta energía que provoca la atrofia y esclerosis de la membrana sinovial, lo que puede mejorar a medio y largo plazo los síntomas inflamatorios. Los productos más utilizados son el Ytrio⁹⁰ para la rodilla, el Renio¹⁸⁶ para cadera, hombro, codo, carpo y tobillo y el Erblio¹⁶⁹ para las MCF y MTF e IF[857].

En la EA se ha visto que puede ser eficaz en casos de artritis persistente[858].

Por otro lado, este tratamiento no se aconseja en pacientes que no hayan completado su maduración ósea.

Para más información consultar [capítulo “Otros tratamientos”](#).

La sinoviólisis química consiste en la administración intraarticular de un agente químico capaz de producir necrosis del tejido sinovial. El agente más utilizado es el tetróxido de osmio[862]. No se dispone de suficiente información de su uso en la EA.

Para más información consultar [capítulo “Otros tratamientos”](#).

Tratamiento no farmacológico

Educación

Recomendación 164. Se recomienda informar al paciente con EA de todos los aspectos relacionados con su enfermedad incluyendo la evolución de la misma así de cómo todo lo relacionado con el tratamiento [4, C], y el abandono del hábito tabáquico [4, C, 88,9%].

Un estudio en pacientes con EA, demostró que un programa de educación produjo una reducción significativa en la intensidad de los síntomas, depresión, autoeficacia y motivación, efecto que se mantenía a los 6 meses. También consiguió incrementar la frecuencia en la realización de un programa de ejercicios durante las primeras semanas, pero estas diferencias desaparecían en el seguimiento a los 6 meses. Esta intervención consistía en un curso intensivo de 12 horas, distribuido en 2 días. Incluía información sobre la enfermedad, ejercicios y normas posturales[718].

Otros estudios realizados en EA han demostrado que proporcionar folletos, y facilitar que el paciente participe en programas educativos aumenta su grado de conocimientos sobre la enfermedad[720-722], pero desconocemos cómo influye sobre la mayor parte de los parámetros de resultados.

RHB

El tratamiento físico-rehabilitador desempeña un papel crucial en el manejo de los pacientes con EA, ya que complementa al tratamiento farmacológico.

Recomendación 165. En los pacientes con EA se recomienda adecuar el tipo de ejercicio, técnica o programa de ejercicio, a los requerimientos específicos de su enfermedad, características, circunstancias particulares y preferencias, así como de los recursos disponibles [5, D, 88,9%].

La indicación de un tipo u otro de ejercicio, técnica o programa, va a depender de varios factores. Algunos dependientes de la EA, ya que la necesidad de un ejercicio u otro es diferente por ejemplo según el sector de la columna afectado y grado de anquilosis. Por otro lado del paciente, ya que es evidente por ejemplo, que no es lo mismo trabajar con una persona joven que un anciano, y que las preferencias y motivación del paciente pueden contribuir enormemente al éxito del mismo. Y finalmente, también de los recursos disponibles en este sentido. Por todo ello se deberá individualizar cada indicación.

Programas de ejercicios

Recomendación 166. Se recomienda indicar el ejercicio físico en los pacientes con EA de forma rutinaria [1b, A, 9,3%].

Existen distintas modalidades de ejercicios, que además se pueden realizar en el hospital, domicilio u otros lugares.

La lista de posibles efectos beneficiosos del ejercicio, es muy amplia, e incluye entre otros: 1) mantener/mejorar la flexibilidad vertebral, articular, postura, o fuerza muscular, disminuir la fatiga, limitación funcional y aumentar la autoestima, autoeficacia y calidad de vida.

En la EA y en base a los estudios publicados, los programas de ejercicios resultan eficaces al menos a corto-medio plazo, en pacientes con un nivel de afectación intermedia, siendo la supervisión de los ejercicios un factor muy importante para el éxito de los mismos. También que los programas de ejercicios que se realizan en el hospital obtienen mejores resultados que los que se realizan en el domicilio[853, 1026-1028].

Recomendación 167. Se recomienda realizar todas las estrategias disponibles para incrementar el grado de cumplimiento del programa de ejercicio, especialmente para aquellos que se van a realizar en el domicilio [4, C, 90%].

Para ver ejemplos de estrategias que puedan incrementar el cumplimiento del programa de ejercicios ver [tabla 46](#).

Recomendación 168. En fases iniciales se recomienda un programa de ejercicio aeróbico [2b, B, 91,1%]. Cuando el paciente asocia limitación parcial de la movilidad se deben añadir ejercicios de estiramiento [1b, A, 91,1%]. En los casos que progresan a anquilosis se pueden combinar ejercicios aeróbicos y de fortalecimiento [4, C, 91,1%].

Aunque la evidencia sobre la eficacia del tratamiento físico no abarca el amplio espectro clínico de la EA, parece que, en general, podría ser eficaz y beneficioso para todos los tipos de pacientes.

Otras medidas

Además de los programas de ejercicios, contamos con otra serie de tratamientos como los **medios físicos** (calor y frío, TENS, láser, etc.), pueden ser muy beneficiosos para los pacientes con EA[686, 781-788, 790-794, 796-798].

Las **terapias manuales** incluyen el masaje, las manipulaciones (vertebrales o periféricas) y las movilizaciones pasivas. En los ambientes quiroprácticos a menudo se asocian entre sí varias de estas terapias y también, con frecuencia, la aplicación de termoterapia o electroterapia.

Recomendación 169. Las manipulaciones vertebrales están absolutamente contraindicadas en aquellos pacientes, sobre todo de edad media o elevada, con EA evolucionada que presenten inflamación activa y/o columnas rígidas o poco flexibles y/o frágiles o inestables [4, C, 91,1%].

Por otro lado, los enfermos con EA también pueden hacer uso de la **terapia ocupacional**. Esta incluye un amplio conjunto de actividades terapéuticas, y en los enfermos con EA puede estar indicada en los casos más avanzados, cuando los déficits existentes empiezan a originar algún tipo de limitación para efectuar adecuadamente las actividades cotidianas

Recomendación 170. La terapia ocupacional y la prescripción de ayudas técnicas pueden estar indicadas en casos avanzados de EA [1b, A, 90%].

Finalmente, para ver más recomendaciones para la vida diaria ver [tabla 69](#).

Tabla 69. Recomendaciones y productos de apoyo para las actividades de la vida diaria.

ACTIVIDAD	RECOMENDACIONES Y PRODUCTOS DE APOYO
Aseo personal	- Utilizar la ducha en lugar de la bañera
	- Instalar barras de apoyo o asideros en la pared y asientos de ducha
	- Alfombrillas antideslizantes, colocadas tanto dentro como a la salida de la ducha
	- Esponjas de mango alargado
Retrete	- Elevador del asiento
Vestido	- Zapatos sin cordones o con cordones elásticos
	- Calzadores de mango alargado
	- Calzadores para medias o calcetines
	- Tiras elásticas sujetas al pantalón, a la falda o a la ropa interior
Dormir	- En decúbito supino sin almohada, o en su defecto con una lo más plana posible
Desplazamiento	- Silla de rueda
	- Zapatos con suela deslizante
Deporte	- Evitar deportes de alto impacto o aquellos que impliquen movimientos bruscos de la espalda
Conducción	- Espejos adicionales: <ul style="list-style-type: none"> • Espejos retrovisores interiores centrales adicionales panorámicos • Espejos retrovisores interiores centrales suplementarios convexos • Espejos retrovisores interiores giratorios • Espejos retrovisores laterales adicionales giratorios • Lentes de aparcamiento - Para aparcar marcha atrás es desabrocharse el cinturón de seguridad

Para más información consultar el [capítulo “Otros tratamientos”](#).

Tratamiento quirúrgico

Recomendación 171. Se recomienda indicar tratamiento quirúrgico en pacientes con EA y dolor y/o discapacidad importantes refractarios al tratamiento médico [2b, B, 83,3%].

El objetivo del tratamiento quirúrgico es eliminar o reducir el dolor y la rigidez articular. El tratamiento quirúrgico en los pacientes EA se centra fundamentalmente en la articulación de la cadera y columna vertebral.

A nivel de la **columna**, podemos encontrar pacientes con deformidades cifóticas muy discapacitantes. Esta deformidad puede ser corregida mediante osteotomías vertebrales, que pueden mejorar el balance y visión horizontal y aliviar la presión intraabdominal. En general, sus resultados van a depender del nivel al que se haga la osteotomía, la lordosis y cifosis preexistentes, la posición de la pelvis, y el grado de rigidez de las caderas[863, 865-878].

La osteotomía se realiza con menos frecuencia que en otros niveles de la columna, y el objetivo en su caso es conseguir un ángulo mentón-cejas de 0° con respecto al plano vertical.

Se trata de una técnica quirúrgica muy exigente, y no exenta de complicaciones neurológicas, siendo la más frecuente la radiculopatía de la raíz C-8[864]

En el caso de la **cadera**, la intervención de elección es la artroplastia total de cadera. Sin embargo, es importante recordar que habitualmente se trata de varones jóvenes[882] con las extremidades superiores conservadas, y por tanto, con un buen potencial para deambular. Este hecho es favorable para la recuperación funcional inmediata, pero tiene efectos negativos

a largo plazo, ya que suelen requerir recambios de la artroplastia. Sin embargo, se estima que la supervivencia de la prótesis puede ser del 90% a los 10 años, pudiendo ser del 65% a los 20 años[883, 884]. También hay evidencia de que la supervivencia del recambio de la artroplastia puede ser del 61% a los 20 años.

También hay que tener en cuenta la tendencia a producirse calcificaciones de las partes blandas, lo que teóricamente va a producir un número elevado de calcificaciones periarticulares, que pueden llevar incluso a la reanquilosis de la articulación[881, 885-890], por lo que es recomendable realizar una profilaxis postoperatoria, que puede realizarse con AINE.

Aún con todo ello, en cohortes prospectivas se ha puesto de manifiesto la eficacia de la artroplastia en estos pacientes. Más de un 80% de los mismos consigue un gran alivio del dolor, y cerca del 50% una excelente recuperación funcional[884].

Para más información consultar el [capítulo “Otros tratamientos”](#).

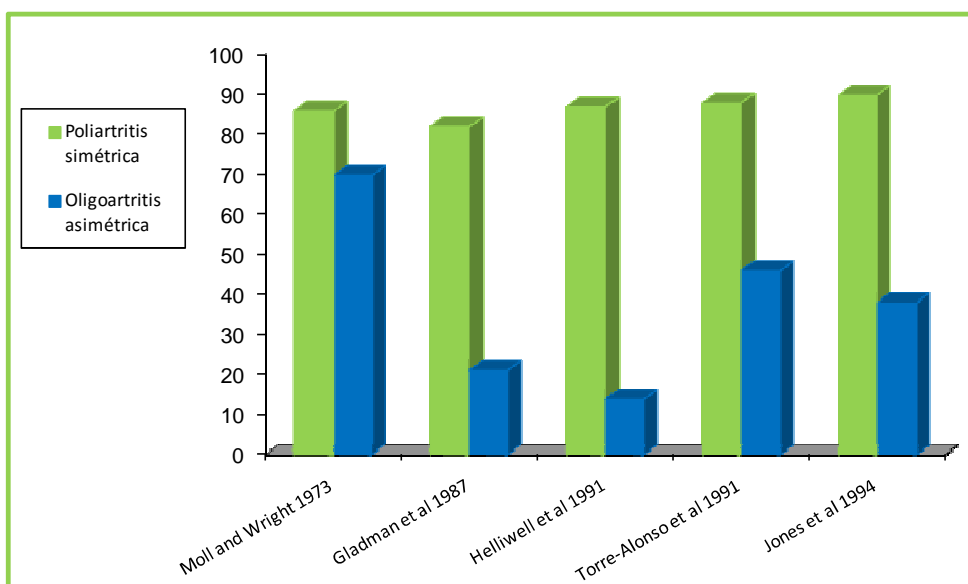
9. Artritis psoriásica

Consideraciones generales

La Aps es una artritis inflamatoria erosiva habitualmente seronegativa asociada a psoriasis[1029-1031]. La Aps se ha asociado al HLA I, al contrario de la AR que se asocia al HLA de clase II[1032]. Suele debutar de forma insidiosa en la década de los 40 años, con ligero predominio en varones en las formas axiales, y de mujeres en las formas articulares periféricas.

La prevalencia exacta se desconoce. Se trata de una enfermedad de difícil definición, con manifestaciones clínicas muy heterogéneas, y además, de curso remitente y generalmente independiente de la afectación cutánea[1033-1035]. No existe un solo rasgo clínico, patológico o radiológico que sea único de la Aps (figura 29)[1029, 1033, 1036].

Figura 29. Proporción de pacientes en oligoartritis asimétrica y poliartritis simétrica en diferentes series de pacientes con artritis psoriásica.



Epidemiología

Se estima que la prevalencia de la psoriasis en la población general está entre el 0,1-2,8%[929], y en pacientes con artritis ronda el 7%. La artritis inflamatoria ocurre en el 2-3% de la población general, pero en pacientes con psoriasis la prevalencia de artritis inflamatoria varía del 6-42%.

Estimar la prevalencia exacta de la Aps es complicado debido a la falta de unos criterios diagnósticos y de clasificación validados de uso generalizado, así como a las dificultades de muchos profesionales para realizar un diagnóstico correcto de la enfermedad[1037, 1038]. Esta varía del 0,04% al 0,1% en la población general[1031], siendo la incidencia estimada de 3,4 a 8 casos por 100.000 habitantes año[26, 1039-1041].

Clínica, diagnóstico, curso y pronóstico

En un 70% de los casos la psoriasis cutánea precede a la artritis, generalmente en varios años, mientras que un 15% presenta antes el cuadro articular lo que provoca un diagnóstico difícil incluso erróneo.

Recordar que estos pacientes pueden presentar manifestaciones osteoarticulares, dermatológicas, y algunos además otras manifestaciones extraarticulares.

Manifestaciones osteoarticulares. La Aps puede manifestarse como artropatía periférica (la más frecuente), axial o una combinación de ambas. Pero además, pueden aparecer otra serie de manifestaciones como la entesitis, dactilitis, o síndrome SAPHO.

En relación con la artritis periférica, aunque el inicio de la clínica articular suele ser insidioso, hasta en un tercio de los pacientes es agudo. Generalmente cursa con dolor y rigidez en las articulaciones afectadas. Los síntomas generales como el malestar general, astenia, pérdida de peso y fiebre, están presentes en algunas ocasiones. A veces se inicia tras un episodio traumático.

Existen distintos patrones de afectación articular, mono, oligo o poliarticular. Aunque existe cierta controversia en cuanto a la frecuencia de cada patrón, el más frecuente parece que es el oligoarticular[1033], sin embargo, conviene matizar a raíz de los estudios publicados, que los patrones cambian, y que existe una tendencia hacia el patrón poliarticular según la Aps va progresando en el tiempo[75].

El patrón articular varía desde la monoartritis a oligoartritis asimétrica, hasta poliartritis simétricas muy similares a la AR. Las articulaciones que con mayor frecuencia se alteran son: las IFD, MCF, MTF, muñecas y rodillas. Algo menos de un 5% de los pacientes presentan una forma de artritis especialmente grave y destructiva, la “artritis mutilante”, sobretodo en pequeñas articulaciones de manos y pies con osteólisis epifisiaria y disminución de la longitud del dedo.

Por otro lado, en la Aps es muy frecuente la dactilitis o dedo en salchicha, presente hasta un 30-50% de los enfermos. Esta se produce por una tenosinovitis de los tendones flexores y sinovitis[705], que afecta con mayor frecuencia a los dedos de los pies, que a los de las manos, produciendo dolor y limitación funcional.

En la Aps la prevalencia de afectación axial varía ampliamente según las series, desde un 4% hasta un 50%[77, 1042]. Señalar que hasta un 20% de sujetos con Aps tienen manifestaciones radiográficas de sacroileitis y otros rasgos de espondilitis sin apenas manifestaciones clínicas[1043]. Sin embargo, carecemos de una definición universal de espondilitis psoriásica, y en la mayoría de EC con agentes biológicos en la Aps, no se han medido desenlaces específicos de espondilitis.

Esta afectación recuerda a la que se produce en la EA pero tiene algunas diferencias como que en la Aps no existe un predominio tan marcado en varones, el dolor y la limitación funcional no es tan llamativo, incluso existen formas asintomáticas, y las lesiones suelen ser asimétricas tanto a nivel de sacroiliacas, como de los sindesmosifitos en la columna vertebral.

Manifestaciones cutáneas. Cualquier variedad de psoriasis puede acompañar a la artritis, aunque en un 90% de los casos, es la psoriasis vulgar la implicada. Por lo general no existe relación entre la extensión, localización y gravedad del cuadro cutáneo con las manifestaciones articulares, sólo un 35% de los pacientes refiere una relación entre ambos cuadros[1036]. En cuanto a las lesiones ungueales, señalar que en los pacientes con psoriasis su presencia implica mayor riesgo de desarrollar artritis. Para más información consultar el [capítulo “Manifestaciones extraarticulares”](#).

Finalmente, y aunque no es muy frecuente, en pacientes con Aps, podemos encontrar casos de SAPHO (sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis, osteítis).

Manifestaciones extraarticulares. Al igual que en el caso de la afectación axial, la presencia de manifestaciones extraarticulares en pacientes con Aps tiene alguna peculiaridad. Las manifestaciones oculares son las más frecuentes (uveítis, conjuntivitis y síndrome de Sjögren secundario). Hay casos descritos de linfedema en extremidades de pacientes con poliartritis psoriásica, y algunos estudios señalan que hasta un 16% de estos enfermos tiene afectación intestinal subclínica, especialmente en las formas oligoarticulares y con espondilitis[1044].

En cuanto al **diagnóstico**, varios criterios diagnósticos y de clasificación han sido propuestos en la literatura pero no está claro cuál de ellos es el más adecuado, especialmente para la práctica diaria, por lo que actualmente no existe un amplio consenso al respecto.

Como ya hemos comentado previamente, se recomienda seguir el criterio clínico del reumatólogo o los criterios CASPAR para el diagnóstico de la Aps (si la afectación es predominantemente periférica), y los criterios del grupo GRAPPA para el diagnóstico de la afectación axial ([capítulo “Diagnóstico”, recomendación 16](#)).

Los primeros criterios diagnósticos utilizados están basados en el concepto de Aps definido por Moll y Wright para la práctica clínica[1029], por el que un paciente tiene esta enfermedad si presenta psoriasis cutánea y/o ungueal, artritis y FR negativo. Estos criterios diagnósticos son sencillos y fácilmente aplicables en la práctica clínica, pero muy limitados ya que muchos pacientes con esta enfermedad quedarían sin diagnosticar (baja sensibilidad).

Bennet[1045] en el año 1979, propone unos nuevos criterios ([tabla 70](#)). La presencia de psoriasis y de manifestaciones articulares son datos obligatorios para el diagnóstico. Junto a ellos, se añaden una serie de manifestaciones clínicas características de la Aps y rasgos radiológicos y de estudios citológicos e histológicos de líquido sinovial y membrana sinovial respectivamente. La dificultad para obtener estos últimos, lastró la utilización de los mismos.

Tabla 70. Criterios diagnósticos para artritis psoriásica (Aps) propuestos por Bennett[1045]*.

CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN	
CRITERIO OBLIGATORIO	
A.	Evidencia clínica de psoriasis (piel o uñas)
B.	Dolor e inflamación en tejidos blandos y/o limitación del movimiento en una articulación observada por un médico de al menos 6 semanas de duración
CRITERIOS COMPLEMENTARIOS	
1.	Dolor e inflamación en tejidos blandos y/o limitación del movimiento en una o varias articulaciones observado por un médico
2.	Artritis inflamatoria en articulación interfalángica distal. Exclusión específica: Nódulos de Heberden y Bouchard
3.	Dactilitis en manos y pies
4.	Artritis asimétrica en manos y pies
5.	Ausencia de nódulos subcutáneos
6.	Factor reumatoide negativo en suero
7.	Líquido sinovial inflamatorio con valores normales o aumentados de C3 ó C4 y con ausencia de infección y cristales de urato monosódico y pirofosfato
8.	Biopsia sinovial con hipertrofia, infiltrado de células predominantemente mononucleares y ausencia de tumor o granuloma
9.	Radiografías periféricas con artritis erosiva de las pequeñas articulaciones y una relativa falta de la osteoporosis. Exclusión: osteoartritis erosiva
10.	Radiografías axiales con cualquiera de los siguientes hallazgos: sacroileitis, sindesmofitos, osificación paravertebral

***Interpretación:** Aps definitiva: criterio obligatorio más de 6 complementarios; Aps probable: criterio obligatorio más de 4 complementarios; Aps posible: criterio obligatorio más de 2 complementarios.

Vasey y Espinoza publican, en el año 1984[1046] unos nuevos criterios de Aps basándose en datos clínicos (psoriasis y artritis) y radiológicos, así como en la ausencia de FR (tabla 71). Divide la manifestación articular en periférica y axial (sacroileitis uni o bilateral), e incluye rasgos clínicos característicos de la Aps como la artritis de IFD, la dactilitis o las imágenes típicas de lápiz copa. Al igual que los criterios de Bennet, los criterios de Vasey y Espinoza no han sido validados ni son usados de forma rutinaria.

Tabla 71. Criterios diagnósticos para artritis psoriásica (Aps) propuestos por Vasey y Espinoza[1046]*.

CRITERIOS	
A. CRITERIO I	
Psoriasis en piel y uñas	
B. CRITERIO II (Patrón periférico):	
1.	Dolor e inflamación en tejidos blandos con o sin limitación de movimiento en las articulaciones IFD durante 4 semanas
2.	Dolor e inflamación en tejidos blandos con o sin limitación de movimiento en articulaciones periféricas con un patrón asimétrico al menos durante 4 semanas. Incluye dactilitis
3.	Artritis periférica simétrica durante 4 semanas, en ausencia de FR o nódulos subcutáneos
4.	Deformidad en lápiz, con reabsorción en falanges distales, periostitis y anquilosis ósea
C. CRITERIO III	

1.	Dolor vertebral y rigidez con limitación del movimiento durante al menos 4 semanas
2.	Sacroileitis simétrica grado 2 [†]
3.	Sacroileitis unilateral grado 3-4 [†]

***Interpretación:** Aps si se cumple el criterio I más el criterio II ó III.

†Criterios de Nueva York.

Abreviaturas: IFD=interfalángica distal; FR=factor reumatoide.

Gladman publica varios estudios observaciones en los que propone unos criterios modificados de Moll y Wright[1036]. El dato diferencial más llamativo de los mismos, es la posibilidad de que los pacientes con Aps tengan FR positivo pero con la peculiaridad de no tener nódulos reumatoides. Contiene además otra serie de exclusiones como la AR, artritis microcristalina, artrosis, Are y la EII. Sin embargo, a pesar de ello siguen siendo criterios poco sensibles para el diagnóstico de Aps.

Posteriormente, en el año 1991, se publican los criterios de clasificación del ESSG[14] para las EsA que incluye la Aps (tabla 72). El rasgo negativo es que no reconoce entre otros la entesitis ni la tenosinovitis como formas clínicas de Aps, por lo que también estos criterios tienen una baja sensibilidad.

Tabla 72. Criterios del Grupo Europeo para el Estudio de las Espondiloartritis (ESSG) modificados para el diagnóstico de la artritis psoriásica[14].

CRITERIOS	
1.	Dolor inflamatorio vertebral o sinovitis (cualquiera de las formas asimétrica o predominantemente miembros inferiores) y al menos una de las siguientes:
	a) Historia familiar de psoriasis
	b) Psoriasis

Mc Gonagle[1047] propone unos criterios diagnósticos basados en un modelo fisiopatológico para las EsA, a su vez procedente de estudios donde se evalúa las entesitis con la RM (tabla 73). Sin duda la máxima aportación de estos nuevos criterios diagnósticos es el hecho de reconocer la entesitis como rasgo característico para el diagnóstico de la Aps. La dificultad radica en que se basan en estudios de RM, hecho casi imposible de trasladar a la práctica clínica diaria.

Tabla 73. Criterios modificados para el diagnóstico de la artritis psoriásica de McGonagle[1047].

CRITERIOS	
1.	Psoriasis o historia familiar de psoriasis, y al menos uno de los siguientes:
	a) Entesitis inflamatoria clínica
	b) Entesitis radiológica (por resonancia magnética)
	c) Artritis de interfalángicas distales
	d) Sacroileitis/espondilitis
	e) Artropatías (SAPHO, espondilodiscitis, artritis mutilante, onico-paquidermo, periostitis, osteomielitis crónica multifocal recurrente)
	f) Dactilitis
	g) Monoartritis
	h) Oligoartritis (< de 5 articulaciones inflamadas)

Fournie en el año 1999[1048], publica un set de criterios diagnósticos basados en análisis estadísticos de los datos clínicos, analíticos, radiológicos y de histocompatibilidad recogidos de pacientes con Aps, EA y AR (tabla 74). Se requieren 11 puntos para establecer el diagnóstico de Aps (sensibilidad de 95% y especificidad 98%), que se obtienen de 8 rasgos característicos de la

enfermedad, cada uno de ellos con una puntuación diferente. Tiene como aportación destacable que permite el diagnóstico de Aps en ausencia de psoriasis cutánea. Algo similar ocurre con la artritis. Curiosamente, por tanto, no se necesita ni psoriasis ni artritis para el diagnóstico de Aps.

Tabla 74. Criterios diagnósticos de artritis psoriásica de Fournié[1048]*.

CRITERIO	PUNTUACIÓN
1. Psoriasis anterior o concomitante con inicio de artritis	6
2. Historia familiar de psoriasis (si el criterio 1 es negativo), o psoriasis posterior al inicio de la artritis	3
3. Artritis de IFD	3
4. Monoartritis asimétrica u oligoartritis	1
5. Dolor en nalga, talón, pared torácica anterior, toráx o entesitis dolorosa	2
6. Criterio radiológico:	5
- Erosión de IFD	
- Osteolisis	
- Anquilosis	
- Periostitis yuxtaarticular	
- Reabsorción de falanges	
7. HLA-B16 (38,39) o B17 positivos	6
8. FR negativo	4

***Interpretación:** Diagnóstico de artritis psoriásica si se suman al menos 11 puntos.

Abreviaturas: IFD=interfalángica distal; FR=factor reumatoide.

Recientemente, se han publicado nuevos criterios de clasificación denominados CASPAR (Classification criteria for psoriatic arthritis)[63], basados en estudio prospectivo, multicéntrico de pacientes con Aps y controles con artritis inflamatorias (AR, EA, enfermedades de tejido conectivo y artritis indiferenciadas) (**tabla 75**). La mayor aportación de esta nueva clasificación es que permite el diagnóstico de Aps en ausencia de psoriasis y con el FR positivo. Además, los criterios CASPAR tienen una sensibilidad de 91,4% y una especificidad de 98,7%. Su gran limitación es que se establecieron a partir de datos de pacientes con una media de 12 años de evolución. Pero un estudio posterior[1049], analizó estos criterios en pacientes con Aps de menos de 2 años y medio de evolución, y obtuvo una sensibilidad del 99,1%.

Tabla 75. Criterios CASPAR para la clasificación de la artritis psoriásica[63].

CRITERIOS	
1. Enfermedad inflamatoria articular (periférica, espinal o entesítica) con 3 o más puntos obtenidos de las siguientes categorías:	
CATEGORÍAS	PUNTUACIÓN
f) Presencia actual de psoriasis, historia personal o familiar de psoriasis	
- Presencia actual definida como psoriasis en la piel o cuero cabelludo evaluado por un reumatólogo o dermatólogo	2
- La historia personal es la historia de psoriasis obtenida del paciente, dermatólogo, médico de cabecera, reumatólogo u otro personal sanitario cualificado	1
- La historia familiar es la historia de psoriasis en un familiar de primer o segundo grado referido por el paciente	1

g)	Distrofia psoriásica ungueal, incluidos onicólisis, <i>pitting</i> e hiperqueratosis, observados en la exploración actual	1
h)	Factor reumatoide negativo, determinado por cualquier método excepto el látex, preferible ELISA o nefelometría. Los valores serán los del laboratorio local de referencia	1
i)	Historia actual de dactilitis, definida como inflamación de todo el dedo o una historia de dactilitis recogida por un reumatólogo	1
j)	Evidencia radiográfica de neoformación ósea yuxtaarticular cerca de los márgenes de la articulación (manos y pies): osificación mal definida (excluidos osteofitos)	1

En relación con el diagnóstico de la afectación axial en la Aps, el grupo GRAPPA propone los siguientes criterios[64] ([tabla 76](#)).

Tabla 76. Criterios elaborados por el grupo GRAPPA para el diagnóstico de la afectación axial en la Aps[64].

El diagnóstico de afectación axial se debe basar en la presencia de 2 de los siguientes criterios:	
Dolor lumbar inflamatorio	Edad de inicio < 45 años, duración >3 meses, rigidez matutina >30 minutos, inicio insidioso, mejoría con el ejercicio, dolor alternante en nalgas
Limitación funcional	Limitación en la movilidad cervical, dorsal o lumbar en el plano sagital y frontal. Notar las diferencias con la EA, por ejemplo que habitualmente la limitación en el movimiento es menor y más asimétrica
Radiológico	Sacroileitis unilateral \geq grado 2 en radiografía simple, presencia de sindesmofitos, en RM de sacroiliacas: edema de médula ósea, erosiones o disminución del espacio articular

Abreviaturas: EA=espondilitis anquilosante; RM=resonancia magnética.

Por otro lado, y tal y como sucede con otras EsA, en sujetos con alta sospecha de afectación axial y radiología no concluyente, se puede solicitar un examen de RM e incluso una ECO para detectar alteraciones sugestivas de la enfermedad.

Por último, se han desarrollado tres cuestionarios autoaplicables que tienen como objetivo identificar probables casos de Aps en pacientes con psoriasis. Así se han publicado el PAQ (Psoriasis, and Arthritis Questionnaire)[1050], cuestionario de 12 items que presenta una sensibilidad del 85% y especificidad del 88% para predecir el desarrollo de una Aps en pacientes con psoriasis y puntuaciones >7/12. Otro es el PASE (Psoriatis Arthritis Scening an Evaluation)[1051], cuya sensibilidad es del 82% y especificidad del 73% con puntuaciones \geq 47/63 puntos. El último es el ToPAS (Toronto Psoriatic Arthritis Screen)[949].

En relación con el **curso y pronóstico** de la Aps, aunque tradicionalmente se ha considerado la a la Aps como una forma de artritis menos grave que la AR, toda la información procedente de los estudios en estos últimos años no indica precisamente eso. Al igual que sucede con la EA y otras EsA, el curso es muy variable de unos enfermos a otros.

Distintos estudios ponen de manifiesto que la enfermedad progresa en muchos pacientes, incluso con el uso de FAME[1052, 1053]. En la [tabla 77](#) mostramos los factores pronósticos publicados, y si son factores de buen o mal pronóstico. Finalmente, y en cuanto a la mortalidad, existe cierta controversia en referencia a si en la Aps está aumentada la mortalidad. Algunos expertos sostienen que no está incrementada, pero existen estudios en los que sí está aumentada, siendo las principales causas de muerte la enfermedad cardiovascular, los trastornos respiratorios y las neoplasias[1054, 1055].

Tabla 77. Factores pronóstico en la artritis psoriásica.

FACTOR	PRONÓSTICO
1. Sexo masculino	✓
2. HLA-B27, B39, DQw3, DRB1	X
3. HLA-DR7, B22	✓
4. Uso previo de mucha medicación	X
5. > 5 articulaciones inflamadas en la primera visita	X
6. Inicio poliarticular	X
7. < número de articulaciones inflamadas al inicio	✓
8. Mejor clase funcional al inicio	✓
9. VSG normal	✓

EVALUACION

Consideraciones generales

Al igual que el resto de EsA los pacientes con Aps deben de ser evaluados de forma indefinida ([capítulo “Evaluación”, recomendación 17](#)).

La Aps es una enfermedad crónica y progresiva, potencialmente grave que hace que estos pacientes deban ser evaluados correctamente desde la primera visita y en las sucesivas, que por otro lado serán indefinidas.

Recomendación 172. Desde la primera visita se recomienda realizar como mínimo una evaluación de la actividad, función y daño estructural de la Aps, así como de la respuesta y toxicidad de los tratamientos para la misma y una evaluación pronóstica [5, D, 92,5%].

El grupo GRAPPA, junto con OMERACT, están desarrollando medidas de desenlace que incluyen recuentos articulares específicos, evaluación cutánea, entesitis, dactilitis, evaluación de la afectación axial, daño estructural, y función, entre otros[950]. Muchas de estas medidas se han extrapolado de la AR o EA, pero otras se están desarrollando específicamente para Aps. Aunque la mayoría aún no se han validado en la práctica clínica, su capacidad para evaluar la respuesta a tratamientos ha quedado demostrada en EC con anti-TNF α [76].

Importante señalar, que en la evaluación de los pacientes con Aps, bien en la historia clínica, exploración, pruebas de laboratorio o técnicas de imagen, se van a recoger una serie de datos que evalúan objetivamente una serie de dominios de la enfermedad. Algunos de ellos son imprescindibles y están relacionados con la actividad inflamatoria de la Aps, función, daño estructural, y la respuesta y toxicidad del tratamiento. Pero existen otros dominios que se podrán evaluar o no dependiendo de las características de la Aps, interés del médico, en el contexto de proyectos de investigación u otros, e incluye por ejemplo la calidad de vida, costes, mortalidad, etc. Algunos de estos dominios se deben de recoger, además de mediante el interrogatorio propio de la historia clínica, mediante una serie de herramientas o instrumentos específicos.

Algunos de estos parámetros que vamos a recoger en cada evaluación también nos van a permitir definir lo que consideramos como remisión, y Aps activa, capital para poder tomar decisiones en relación al tratamiento de estos pacientes.

También se recomienda utilizar formularios específicos que faciliten la recogida sistemática de datos, preferiblemente en formato electrónico ([capítulo “Evaluación”, recomendación 19](#)).

Primera evaluación del paciente con/con sospecha de Aps

Recomendación 173. La primera evaluación de un enfermo con/con sospecha de Aps debe incluir: historia clínica, exploración física, análisis de laboratorio (al menos: hemograma, bioquímica, VSG, PCR, FR), estudio radiológico (tórax, sacroiliacas, otras articulaciones afectas) y una evaluación del pronóstico [5, D, 91,1%].

Estos exámenes básicos nos van a ayudar al diagnóstico y a realizar un correcto seguimiento de la enfermedad, la detección precoz de complicaciones, y de los eventos adversos al tratamiento. La determinación de otros exámenes complementarios queda a criterio del médico, de las características del enfermo u otras circunstancias.

A continuación resumimos en la **tabla 78** los aspectos y variables de la primera visita.

Tabla 78. Primera evaluación del paciente con Aps.

1) Anamnesis general y musculoesquelética completa
2) Datos sociodemográficos, nivel educativo, nivel socioeconómico, actividad laboral principal, situación laboral actual
3) Historia familiar y personal de psoriasis, Aps, EII, u otra entidad reumática
4) Comorbilidad y factores de riesgo cardiovascular
5) Consumo previo y actual de fármacos con especial atención a los relacionados con la Aps (analgésicos, AINE, corticoides, etc.)
6) Examen físico general y del aparato locomotor
7) Escala horizontal con descriptores numéricos (0-10), alternativamente EAV de dolor en la última semana
8) Escala horizontal con descriptores numéricos (0-10), alternativamente EAV sobre la valoración de la actividad general de la enfermedad en la última semana por parte del paciente
9) Escala horizontal con descriptores numéricos (0-10), alternativamente EAV sobre la valoración de la actividad general de la enfermedad en la última semana por parte del médico
10) Escala horizontal con descriptores numéricos (0-10), alternativamente EAV sobre la fatiga
11) Recuento articular (78/76 ó 68/66 ó 28, en función de síntomas y localización de los mismos)
12) Si sospecha/presencia de enfermedad axial: BASDAI, BASFI, test de Schober modificado, distancia dedo-suelo, flexión lateral lumbar, expansión torácica, occipucio-pared/trago-pared, rotación cervical
13) Índice validado de valoración de entesitis (MASES, Mander, SPARCC, etc.)
14) Dactilitis (presente/ausente y aguda/crónica)
15) DAS28: formas poliarticulares
16) Piel: buscar lesiones ocultas de psoriasis en pliegue interglúteo, retroauricular, cuero cabelludo, ombligo.
17) Uñas: explorar siempre en busca de piqueteado, onicosis, surcos, hiperqueratosis subungueal, lesión en mancha de aceite.
18) HAQ
19) SF-12 ó SF-36
20) Radiología de tórax, pelvis AP y articulaciones afectas
21) Análisis general (hemograma, bioquímica, orina elemental), FR, ANA, anti-CCP, VSG, PCR

Abreviaturas: Aps=artritis psoriásica; EII=enfermedad inflamatoria intestinal; AINE=antiinflamatorios no esteroideos; EVA=escala analógica visual; BASDAI=Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI=Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; HAQ=health assessment questionnaire; FR=factor reumatoide; ANA=anticuerpos antinucleares; anti-CCP=anticuerpos anti péptido citrulinado.

Para ver más detalles sobre la anamnesis o exploración consultar el **capítulo “Evaluación”**. Y en la **tabla 79** exponemos una serie de dominios e instrumentos de medida en la Aps que iremos comentando a continuación.

Tabla 79. Principales herramientas de medida en la Aps.

DOMINIO	INSTRUMENTO
Dolor	Escala horizontal con descriptores numéricos/EVA (global, piel + articular)
Evaluación paciente	Escala horizontal con descriptores numéricos/EVA (global, piel + articular)
Evaluación médico	Escala horizontal con descriptores numéricos/EVA (global, piel + articular)
Fatiga	Escala horizontal con descriptores numéricos/EVA, FACIT, FSS, MFI
Articular	Recuentos (78/76, 68/66)
Axial	BASDAI, BASFI, BASMI
Piel	PASI, target lesion, global static
Función	HAQ, HAQ-SK
Calidad de vida	SF-12, SF-36, PsAQOL, DLQI
Entesitis	MASES, Mander, SPARCC
Dactilitis	Presente/ausente y aguda/crónica, Leeds
Imagen	Sharp-van der Heijde modificado, RM, ECO
Reactantes de fase aguda	VSG, PCR
Respuesta al tratamiento	DAS, DAS28, ACR, PsARC

Abreviaturas: EVA=escala analógica visual; FACIT= Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; FSS= The Fatigue Severity Scale; MFI= Multidimensional Fatigue Inventory; BASDAI=Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI=Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; BASMI= Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index; HAQ=health assessment questionnaire; PsAQOL= Quality of Life Instrument Specific to Psoriatic Arthritis; DLQI= Dermatology Life Quality Index; MASES= Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score; SPARCC=Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Enthesitis Index; RM=resonancia magnetica; ECO=ecografía; PsARC=Psoriatic Arthritis Response Criteria.

Recomendación 174. Se recomienda que en la evaluación de los distintos dominios de la Aps tener en cuenta que la contribución tanto de las manifestaciones musculoesquelética como otras propias de la enfermedad como las cutánea [5, D, 88,8%].

Resulta vital recordar que en los pacientes con Aps al evaluar muchos dominios como el dolor, la VGP, y otros como la calidad de vida, tengan muy claro que evaluamos el dolor o la actividad de la Aps, que no sólo viene dado por la afectación musculoesquelética, sino también otras manifestaciones de la Aps, sobretodo de la afectación cutánea. Así conseguiremos evaluar correctamente al paciente.

Recomendación 175. En los pacientes con Aps se recomienda evaluar el dolor, y recoger la VGP y VGM (preferible con escalas horizontales y descriptores numéricos de 0 a 10, alternativamente EVA de 0 a 10 cm) referentes a la última semana [5, D, 87,5%].

Aunque se admite que los pacientes con Aps presentan menos **dolor** cuando se les compara con sujetos que padecen AR, el dolor es un dominio relevante que debería estimarse siempre [950, 1042]. La forma más habitual de evaluarlo es a través de escalas horizontales con descriptores numéricos (0-10), alternativamente con EVA (0-10 cm), en la última semana. Lo mismo para la **VGP** y **VGM**.

Recomendación 176. Se recomienda evaluar la fatiga, no recomendándose ningún instrumento específico para la medición de la misma, una escala horizontal con descriptores numéricos (1-10) sería aceptable [5, D, 87,5%].

En pacientes con Aps, existe un interés cada vez mayor en evaluar otros aspectos propios de la enfermedad, como la **fatiga**.

Existen varios instrumentos desarrollados para medir los distintos componentes de la fatiga, destacan el **MFI** (Multidimensional Fatigue Inventory)[1009], el **FSS** (The Fatigue Severity

Scale)[1056], el **FACIT** (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy)[1057], y el **MAF** (Multidimensional Assessment of Fatigue)[1058]. El FSS se ha estudiado en pacientes con Aps mostrando su validez[1059]. Por otro lado el FACIT se ha utilizado en el contexto de EC. Destacar de este índice que se puede adaptar a una gran variedad de enfermedades crónicas, con lo que permitiría hacer comparaciones, y es el que actualmente recomienda GRAPPA[64].

Pero independientemente de lo expuesto, no hay un índice validado o de amplio uso en la práctica clínica en la Aps, por lo que una escala horizontal con descriptores numéricos (0-10) sería aceptable para la valoración de la fatiga.

Recomendación 177. En la evaluación de los pacientes con Aps, se debe hacer un recuento de articulaciones dolorosas (68) y tumefactas (66) [5, D, 88,8%].

Dado que la manifestación principal de la Aps es la artritis, la **afectación articular** es uno de los parámetros más importantes a evaluar. Señalar que aunque recuerde a la AR, el patrón articular no es el mismo, por lo que el número y sobretodo el tipo de articulaciones a evaluar es un poco distinto, especialmente por la inclusión de las IFD.

Recomendación 178. Se recomienda evaluar la afectación axial en la Aps mediante el BASDAI, BASFI, test de Schober modificado, flexión lateral de columna lumbar, distancia dedo-suelo, expansión torácica, distancia occipucio-pared/trago-pared, y la rotación cervical [5, D, 85%].

En relación con la evaluación clínica de la **afectación axial**, ASAS[65] ha recomendado una serie de parámetros para evaluarla en la EA([capítulo “Evaluación”](#)), pero actualmente desconocemos si son adecuadas para la Aps[1042].

Clínicamente, la afectación axial en los pacientes con Aps es más variable y heterogénea que en la EA, e incluso a veces es difícil de distinguirla de la patología degenerativa de columna[1042]. Además, no es infrecuente la relativa ausencia de síntomas en pacientes con imágenes claras de afectación axial radiológica[1043]. De hecho, en un estudio no halló diferencias en el BASDAI entre sujetos con Aps con y sin afectación axial[1060]. Por otro lado, el examen de las articulaciones sacroilíacas tiene escasa sensibilidad y reproducibilidad.

Más recientemente, en el estudio INSPIRE, estas medidas funcionaron bien en pacientes con Aps y afectación axial[74], también el BASDAI, BASFI, test de Schober modificado, la flexión lateral de la columna lumbar, y la rotación cervical, en otro estudio[1061].

Se acepta que las siguientes medidas de la EA son apropiadas para la Aps: EVA para el dolor axial, VGP, duración de rigidez matutina, BASDAI, BASFI[1062]. La mayoría de medidas incluidas en el índice BASMI, tienen una buena reproducibilidad (índice kappa > 0.60), pero la sensibilidad al cambio es más heterogénea, siendo las más sensibles la flexión lateral de la columna lumbar y la distancia dedo-suelo[1062]. La maniobra de Schober modificada, a pesar de su amplia utilización, presenta un bajo coeficiente de correlación intraclase en sujetos con Aps axial, aunque en el mencionado trabajo de Fernández Sueiro contradice esta idea[1061, 1062].

Por todo ello, de momento parece recomendable evaluar la afectación axial de la Aps como se realiza en la EA[950].

Recomendación 179. En los pacientes con Aps para evaluar las entesitis no se recomienda ningún índice sobre otro, pero parece preferible el índice de MASES [5, D, 80%].

Siguiendo con las **entesitis**, estas son una manifestación típica de la Aps[74, 75], sobretodo la entesitis aquilea, la de la inserción calcánea de la fascia plantar, las entesis de la pelvis, y las de la caja torácica[74, 75].

Se han desarrollado diversos índices para evaluar las entesitis en las EsA (ver [capítulo “Evaluación”](#)), destacando, fundamentalmente 2 para la EA, los índices Mander y MASES[68, 1063].

El **índice Mander** evalúa 66 puntos de entesis, siendo demasiado extenso para la práctica clínica. El **índice MASES** (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score), examina los 13 puntos más sensibles y específicos del Mander, y aunque es más factible para la práctica diaria, todavía no está validado en la Aps[950].

Otro es el **índice SPARCC** (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Enthesitis Index). En el reciente estudio INSPIRE, que involucró a expertos en Aps y EA, se comparó la fiabilidad de distintos índices de entesitis en Aps y se comprobó que todos se comportaban de manera fiable en esta evaluación, si bien el índice SPARCC, se comportó discretamente mejor que los restantes índices en sujetos con Aps[74].

Por todo ello, hasta que se demuestre lo contrario, parece que el índice de MASES sigue siendo el más fácil de aplicar en clínica cotidiana, si bien, su validez en la Aps sigue pendiente.

Además, según cada cuadro clínico, disponibilidad, accesibilidad, y experiencia, el clínico puede mejorar la valoración y extensión de la entesopatía psoriásica empleando técnicas de imagen como la ECO o la RM, que además pueden contribuir a la evaluación del tratamiento.

Recomendación 180. En los pacientes con Aps se recomienda la evaluación rutinaria de dactilitis mediante su presencia/ausencia y carácter agudo/crónico [1b, A, 87,5%].

En cuanto a la evaluación de la **dactilitis**, es una de las características más propias de la Aps (se estima que puede afectar hasta al 50% de los pacientes)[74, 75], siendo para algunos autores además de un rasgo muy sugestivo del diagnóstico, un elemento pronóstico[74, 75].

La forma más fácil de cuantificar este hallazgo es evaluando clínicamente su presencia o ausencia, y su carácter agudo o crónico, así se ha realizado en EC con anti-TNF α [72, 76-78].

Por otro lado, y aunque se deba recoger la presencia de entesitis y dactilitis, no está claro que la valoración específica de estos hallazgos sea mejor que los recuentos articulares, al menos en el contexto de la práctica clínica habitual[74].

Actualmente también se sugiere que en los recuentos articulares, la dactilitis debería puntuar como una sola articulación.

Recomendación 181. La evaluación de calidad de vida de estos pacientes se recomienda evaluar usando el SF-12 o el SF-36 [1b, A, 86,3%].

La **calidad de vida**, es una variable muy importante a evaluar en estos pacientes que se puede medir con instrumentos genéricos como el SF-36, o específicos como el PsAQoL.

El **SF-36** es un instrumento genérico que ha sido validado en la Aps[1064, 1065], y que se ha utilizado en EC[78, 475], aunque resulta largo para la práctica clínica habitual, donde sería preferible su versión corta, el **SF-12**[1042].

El **EuroQoL-5D**[1066], otro cuestionario genérico, no ha demostrado diferencias en el impacto sobre la calidad de vida en pacientes con Aps y AR, a pesar de que los pacientes con AR presentaban claramente mayor daño articular periférico[1067].

Las escalas de medida de impacto de artritis 1 y 2 (**AIMS y AIMS2**)[1068] se han usado y validado en la Aps, pero su implantación en la práctica clínica ha sido escasa[1042].

El **PsAQoL** (Quality of Life Instrument Specific to Psoriatic Arthritis) ([tabla 35](#)), ha sido el primer instrumento específico para evaluar la calidad de vida en sujetos con Aps[128], y aunque ha

demostrado fiabilidad y validez, no se ha usado en EC, y apenas se emplea en la práctica diaria[1042].

Algunos instrumentos para medir la calidad de vida en afecciones dermatológicas (ver [capítulo “Manifestaciones extraarticulares”](#)), apenas se han empleado en pacientes con Aps[1042]. Uno es el **DLQI** (Dermatology Life Quality Index), que no ha mostrado capacidad discriminante en algunos estudios con pacientes con Aps. Otras herramientas empleadas en dermatología no se han validado aún en la Aps: Dermatology Quality of Life Scale (DqoLS), el Koo-Menter Psoriasis Instrument (KMPI), el Psoriasis Disability Index (PDI), el Psoriasis Life Stress Inventory (PLSI), el Psoriasis Quality of Life Instrument (PsoriQoL), o el Salford Psoriasis Index (SPI)[1042].

Recomendación 182. Recomendamos realizar el HAQ en pacientes con Aps y afectación articular periférica para evaluar la función (discapacidad) [1b, A, 87,5%].

En cuanto a la evaluación de la **función**, y dado que la afectación articular periférica es la más frecuente en la Aps, debemos encontrar instrumentos capaces de evaluarla correctamente.

El **HAQ**, se ha usado en la Aps mostrando suficiente capacidad discriminante[72, 76-78]. Se creó una versión del HAQ con 2 dominios espinales para utilizarlo en pacientes con EsA (**HAQ-S**)[129], y otra con un dominio cutáneo para la Aps (**HAQ-SK**)[1069, 1070], pero se vió que funcionaban de forma similar al original, por lo que se siguió empleando el HAQ[1042].

Pero el HAQ no está exento de limitaciones en la Aps. Es posible que muestre menos cambios en el contexto de EC con fármacos que tengan un impacto favorable sobre la piel, y no tanto sobre las articulaciones. Además, en algunos casos de Aps podría no capturar o medir adecuadamente dimensiones que se afectan más en estos sujetos que en pacientes con AR[1071]. A pesar de todo ello, actualmente se recomienda que se utilice el HAQ para evaluar la función en la Aps, al menos en lo referente a la afectación periférica.

Otra cuestión relevante en este contexto es determinar cuanta mejoría en el estatus funcional se consideraría importante para los pacientes con Aps. En este caso, la diferencia mínima clínicamente importante para pacientes con Aps en relación con el HAQ es de 0,3-0,4[1072].

Recomendación 183. No se recomienda ningún instrumento concreto para la evaluación de la afectación cutánea y ungueal en la práctica diaria, pero se recomienda anotar la presencia o ausencia de onicopatía, y consultar con un dermatólogo en caso de duda [5, D, 85,6%].

Aunque los reumatólogos podemos no estar muy acostumbrados a la valoración de ciertas manifestaciones clínicas que se salen un poco del ámbito de nuestra especialidad, merece la pena hacer un esfuerzo a la hora de evaluarlas, aunque sea con instrumentos o procedimientos muy básicos. Pero sobretodo debemos tener siempre muy presente que trabajamos con excelentes especialistas que nos pueden ayudar en estas situaciones. Este es el caso, por ejemplo, de la evaluación de la **afectación cutánea y ungueal** en la Aps.

Para la evaluación de la psoriasis cutánea en sujetos con Aps, se han empleado los mismos instrumentos de los EC de psoriasis cutánea aislada, como el PASI, el target lesion score, y la valoración global estática[72, 76-78, 950, 1042, 1073]. Sin embargo, no está clara la utilidad de estas medidas para el reumatólogo en su práctica habitual[72, 76-78, 950, 1042, 1073]. Por otra parte, esas medidas sólo se aplican a la forma más común de psoriasis, la psoriasis en placas, y no a otras formas menos comunes, como la forma eritrodérmica, la pustulosa, o la guttata[1042].

Por otro lado, la afectación ungueal en estos pacientes se ha evaluado sobretodo con el NAPSI, aunque hasta la fecha no se ha empleado específicamente en la Aps[1042].

Para más información consultar el [capítulo “Manifestaciones extraarticulares”](#).

Recomendación 184. En los pacientes con sospecha de Aps se recomienda realizar radiografías de las regiones esqueléticas afectas y una radiografía AP de pelvis para detectar sacroileitis [5, D, 87,8%].

La Aps conduce frecuentemente a **daño estructural**, visible en los estudios de radiología convencional[1033, 1074].

Las articulaciones que más frecuentemente se afectan en la Aps son las de las manos y muñecas, seguidas por pies, tobillos, rodillas y hombros. La afectación de IFD y el carácter asimétrico son rasgos típicos de la enfermedad[84, 1033, 1074].

Se pueden admitir 3 patrones de afectación radiográfica en la Aps:

1. Afectación de IFD e IFP, con distribución asimétrica, siguiendo, en ocasiones un patrón en radio/eje, es decir, afectando a todas las articulaciones de un solo dedo
2. Muñeca y un radio afecto
3. Múltiples articulaciones con patrón AR-like

En general, los rasgos radiográficos se pueden agrupar en cambios de tipo proliferativo, y cambios de tipo erosivo. Lo más típico en la coexistencia de ambos, dando lugar a los clásicos cambios de erosión-proliferación en IFD e IFP, que en sus grados extremos llevan a la imagen lápiz-copa. Los cambios osteolíticos pueden llevar a la forma más agresiva de Aps, la artritis mutilante. Otro hallazgo típico es la periostitis en las diáfisis falángeas, metacarpianas, y metatarsianas. En un paciente con Aps evolucionada, no es raro hallar cambios erosivos en una articulación y anquilosis en la articulación adyacente. Por último, la osteopenia yuxtaarticular no es un rasgo propio de la enfermedad[84].

Recomendación 185. No se recomienda ningún método concreto de valoración del daño estructural, sería preferible el índice de Sharp-van der Heijde modificado para la Aps, para la valoración articular periférica y el mSASSS para la afectación axial [5, D, 85,2%].

Si bien se han propuesto distintos métodos para cuantificar el daño estructural en pacientes con Aps, el más empleado, al menos en los más recientes estudios con agentes anti-TNF α , ha sido el de Sharp-van der Heijde modificado para la Aps, [tabla 33](#)[84].

Actualmente no disponemos de métodos radiológicos validados para el estudio del esqueleto axial en pacientes con Aps[950]. Es sabido que la afectación radiográfica axial en Aps se caracteriza por la presencia de sacroileitis asimétrica, sindesmofitos gruesos y asimétricos, osificaciones para-vertebrales, afectación y anquilosis zigoapofisaria, y es frecuente afectación cervical[75, 1075].

En un reciente trabajo, se combinaron rasgos del BASRI y mSASSS, generando una nueva medida de la afectación radiográfica axial en la Aps, el PASRI[86], que requiere más estudios para terminar su validación y poder recomendar su generalización.

Recomendación 186. En la Aps se recomienda evaluar tanto la VSG como la PCR [5, D, 91,1%].

Finalmente, en cuanto a **los reactantes de fase aguda**, aunque la inflamación en la Aps no se correlaciona siempre bien con la VSG o la PCR, su determinación debe formar parte de la rutina de evaluación de estos pacientes[950, 1042].

Recomendación 187. En la Aps se recomienda realizar una evaluación del pronóstico teniendo en cuenta factores como el sexo, número de articulaciones inflamadas, VSG, fallo a otros

fármacos, enfermedad con daño articular, pérdida de función, o disminución de la calidad de vida [5, D, 85,6%].

Finalmente, hay que incluir en cada visita una **evaluación del pronóstico**. Se buscarán factores de mal pronóstico en la Aps como el sexo femenino, número de articulaciones inflamadas (peor si inicio y/o afectación poliarticular), la VSG elevada, fallo a otros fármacos, enfermedad con daño articular (clínico y/o radiológico), pérdida de función, o disminución de la calidad de vida.

Evaluación durante el seguimiento de la Aps

Recomendación 188. Se recomienda realizar un seguimiento sistematizado de los pacientes con Aps que incluya la recogida de datos socio-laborales, clínicos, analíticos, radiológicos y de respuesta/toxicidad del tratamiento. Su periodicidad va a depender del tipo de variable y características del paciente [5, D, 85,6%].

No existe un consenso claro sobre el seguimiento rutinario que se debe hacer a los pacientes Aps[950, 1042, 1062]. Como norma general, durante el seguimiento, se realizarán también una historia clínica (aunque más corta y dirigida), exploración física, análisis de laboratorio (al menos: hemograma, bioquímica, VSG y PCR con periodicidad variable), estudio radiológico (con periodicidad variable) y una evaluación del pronóstico.

Aspectos y variables a evaluar

En la **tabla 80** mostramos las variables a evaluar durante el seguimiento en la Aps.

Tabla 80. Seguimiento de los pacientes con artritis psoriásica*.

1) Anamnesis general y musculoesquelética
2) Cambios relevantes socioeconómicos o sociolaborales
3) Examen físico general y del aparato locomotor
4) Escala horizontal con descriptores numéricos (0-10), alternativamente EAV de dolor en la última semana
5) Escala horizontal con descriptores numéricos (0-10), alternativamente EAV sobre la valoración de la actividad general de la enfermedad en la última semana por parte del paciente
6) Escala horizontal con descriptores numéricos (0-10), alternativamente EAV sobre la valoración de la actividad general de la enfermedad en la última semana por parte del médico
7) Escala horizontal con descriptores numéricos (0-10), alternativamente EAV sobre la fatiga
8) Recuento articular (78/76 ó 68/66 ó 28, en función de síntomas y localización de los mismos)
9) DAS28: formas poliarticulares
10) Si enfermedad axial: BASDAI, BASFI, test de Schober modificado, distancia dedo-suelo, flexión lateral lumbar, expansión torácica, occipucio-pared/trago-pared, rotación cervical
11) HAQ
12) SF-12 ó SF-36 anual
13) Radiología de articulaciones afectas: cada dos años. Antes, en función de la actividad de la enfermedad o aparición de nueva sintomatología
14) Analítica general (hemograma, bioquímica, orina elemental), VSG, PCR, otros en función de la actividad de la enfermedad, aparición de nueva sintomatología, tratamiento específico, etc.

* Se realizarán en cada visita a no ser que se indique otra cosa.

Abreviaturas: EVA=escala analógica visual; BASDAI=Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI=Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; HAQ=Health Assessment Questionnaire.

Perioricidad del seguimiento

Recomendación 189. Se recomienda revisar al menos una vez al año a los pacientes con Aps si están controlados y no precisan otra monitorización farmacológica [5, D, 78,8%].

En principio, un paciente sin clínica aguda, bien controlados, sin que precisen algún otro tipo de evaluación especial por su tratamiento farmacológico u otras circunstancias, parece razonable que puedan ser vistos cada 6-12 meses.

Recomendación 190. Los pacientes con Aps a los que se precise evaluar bien la efectividad, el cumplimiento terapéutico o los fármacos precisen de una monitorización específica se recomienda que sean evaluados cada 2 semanas-3/4 meses [5, D, 86,3%].

Si lo que se desea es establecer la efectividad de una intervención terapéutica, vigilar el cumplimiento terapéutico, o si la situación clínica lo demanda, parece razonable un intervalo de visitas cada 2 semanas, hasta 3-4 meses.

Recomendación 191. Los pacientes con Aps y reagudización grave, efectos adversos inesperados al tratamiento, fiebre, o rápido deterioro en su condición general, deben ser evaluados en el menor tiempo posible, no más allá de una semana [5, D, 87,1%].

En cualquier caso, la comunicación entre atención primaria y reumatología debería ser ágil y eficaz.

Evaluación de la respuesta al tratamiento

Para poder evaluar la respuesta al tratamiento es necesario que previamente definamos entre otros conceptos lo que consideramos es remisión y enfermedad activa.

Recomendación 192. Se recomienda seguir las siguientes definiciones [5, D, 80%]:

Definimos **remisión** de la enfermedad como ausencia de síntomas, signos y cualquier otro dato indicativo de actividad de la Aps.

Por otro lado hablamos de **enfermedad activa** si:

- En las formas oligoarticulares hay actividad si persiste la artritis/entesitis y la VGP > 4 o los reactantes de fase aguda están elevados.
- En las formas poliarticulares se considera enfermedad activa si el DAS28 ≥ 2 .
- Si hay afectación axial, pensaremos en enfermedad activa si tenemos un BASDAI >4 y al menos uno de: VGP >4, dolor axial nocturno >4 o los reactantes de fase aguda están elevados.

Como hemos comentado previamente, esta es una de las partes más relevantes del seguimiento.

El **objetivo** del tratamiento de la Aps es conseguir la remisión de la enfermedad, y en su defecto, reducir al mínimo la actividad inflamatoria para que se produzca una mejoría significativa de los síntomas y signos de la enfermedad, tales como la inflamación articular, el dolor y la rigidez, se preserve la capacidad funcional, manteniendo así una buena calidad de vida. Obviamente, controlar el daño estructural sería otro objetivo deseable.

Para conseguir todo ello, y así mejorar el pronóstico de los pacientes, es imprescindible realizar un diagnóstico y comenzar con el tratamiento lo antes posible.

Existen distintas formas de evaluar si la respuesta a un tratamiento determinado, que en el caso de la Aps está en continuo estudio y desarrollo.

Medidas/criterios de respuesta al tratamiento

En cuanto a las **medidas de respuesta** al tratamiento, al margen de la importancia de las variables individuales que hemos comentado anteriormente, disponemos de índices compuestos como el DAS28, el PsARC (Psoriatic Arthritis Response Criteria), o los criterios de la ACR modificados para la APs.

Recomendación 193. En la evaluación de la respuesta al tratamiento se recomienda emplear un índice compuesto como el DAS28 (preferible, y sobre un recuento de 66 articulaciones inflamadas y 68 dolorosas), PsARC, o los criterios de la ACR modificado para la Aps [5, D, 83,8%].

El **PsARC** fue la primera medida de desenlace articular específica para Aps que fue la empleada en un EC de SSZ[77], (**tabla 81**). Clasifica a los pacientes como respondedores o no, y se expresa como el porcentaje (%) de pacientes que responden.

Tabla 81. Criterios de respuesta al tratamiento PsARC*.

Mejoría en al menos 2 de las siguientes 4 medidas, una de las cuales debe de ser el dolor o tumefacción articular, sin empeoramiento en ninguna de las otras 4 medidas	
1. Valoración global del paciente (escala Likert 1-5)	Mejoría=disminución de ≥ 1 punto
2. Valoración global del médico (escala Likert 1-5)	Empeoramiento=aumento de ≥ 1 punto
3. Tumefacción articular	Mejoría=disminución $\geq 30\%$ (recuento articular de 66) Empeoramiento=aumento $\geq 30\%$ (recuento articular de 66)
4. Dolor articular	Mejoría= disminución $\geq 30\%$ (recuento articular de 68) Empeoramiento=aumento $\geq 30\%$ (recuento articular de 68)

*Se valora con el porcentaje (%) de pacientes que responden.

Con posterioridad, se ha empleado un índice de respuesta compuesto (**criterios ACR modificados para la Aps**), que no es más que una pequeña modificación de los criterios de respuesta del ACR empleados en los ensayos de AR (**tabla 82**). A los recuentos articulares de 68 articulaciones dolorosas y 66 tumefactas, se han sumado las IFD y las CMC de las manos, para obtener un recuento total de 78 articulaciones dolorosas y 76 tumefactas[78]. El resto de items de la respuesta ACR, EVA de dolor, VGP y VGM, HAQ, y reactantes de fase aguda, se mantuvieron igual.

Tabla 82. Criterios de respuesta ACR modificados para la artritis psoriásica.

Mejoría se define como mejoría en al menos el 20% en el recuento del número de articulaciones tumefactas (76 posibles) y dolorosas (78 posibles) y al menos 3 de:
1. VSG o PCR
2. Valoración global de la actividad de la enfermedad del paciente
3. Valoración global de la actividad de la enfermedad del médico
4. Valoración global del dolor del paciente
5. Discapacidad (HAQ)

Ambos índices, han demostrado tener una adecuada sensibilidad al cambio, la respuesta terapéutica del placebo en EC[72, 76-78]. No obstante, se ha considerado que los criterios ACR son más restrictivos que los PsARC, y por tanto, más recomendables para medir la respuesta a fármacos en ensayos clínicos[72, 76-78].

Queda por establecer más a fondo su utilidad en la práctica diaria.

En Europa, la medida de desenlace más representativa para medir respuesta a fármacos en la AR, ha sido el DAS, puesto que éste, a diferencia de los criterios ACR, no sólo permite evaluar la respuesta a fármacos, sino medir la “cantidad” de actividad de la enfermedad[1073]. Su amplio y extenso uso en práctica clínica cotidiana en la AR, lo hace una herramienta especialmente atractiva para su uso cotidiano en pacientes con Aps.

En este sentido, el **DAS28** se ha mostrado sensible al cambio para evaluar la respuesta terapéutica estudios con agentes anti-TNF α que incluyeron pacientes con Aps poliarticular. No obstante, no se sabe si en las formas oligoarticulares estos criterios serían válidos[72, 76-78].

Señalar por otra parte, que los pacientes con Aps habitualmente experimentan menos dolor articular que los sujetos con AR, lo que se ha sugerido podría producir una infraestimación del DAS[72, 76-78].

Finalmente, indicar que dado que un recuento de 28 articulaciones no sería apropiado para pacientes con Aps, ya que más del 50% de los mismos tienen afectación de las IFD, en OMERACT 8, la recomendación final ha sido la de evaluar la inflamación en 66 articulaciones y el dolor en 68, aunque los mismos expertos de esta iniciativa reconocen que la mayoría de clínicos emplean recuentos inferiores a estos en su práctica cotidiana[950].

A pesar de todo ello, y dado que actualmente es una medida muy conocida y empleada en nuestro medio, se recomienda el uso del DAS28 pero específicamente para las formas poliarticulares, con el recuento que acabamos de señalar.

Recomendación 194. Se recomiendan como variables de respuesta al tratamiento en la Aps el DAS28, BASDAI, la VGP, dolor espinal nocturno, y los reactantes de fase aguda [5, D, 83,8%].

Pero la evaluación de la respuesta al tratamiento no puede basarse únicamente en el DAS, ya que algunos pacientes pueden tener afectación predominantemente axial, y porque otros parámetros como la VGP son muy relevantes para la toma de decisiones. Por ello, en base y a la experiencia de los que habitualmente trabajan con este tipo de pacientes, recomendamos los siguientes parámetros: DAS, BASDAI, la VGP, dolor espinal nocturno, y los reactantes de fase aguda, como elementos para evaluar la respuesta al tratamiento y tomar decisiones sobre el mismo que se detallan en el punto siguiente.

Cambios en el tratamiento

Recomendación 195. Siempre que no se alcanza el objetivo terapéutico en la Aps hay que tomar una decisión en relación al mismo [5, D, 85,6%].

Basándonos en las recomendaciones de los 2 documentos de consenso realizados por la SER para el tratamiento de las EsA[4, 5], a continuación pasamos a comentar todo lo referente al **cambios en el tratamiento** de estas enfermedades.

En primer lugar, recordar que el objetivo principal del tratamiento de la Aps es la remisión de la enfermedad, y, en su defecto, reducir al mínimo la actividad inflamatoria para mejorar los síntomas y signos de la enfermedad, evitar el daño estructural y la discapacidad funcional,

preservando una buena la calidad de vida. Por lo tanto, la persistencia de actividad indica la necesidad de tomar una decisión terapéutica.

Con esto presente, una vez diagnosticado el paciente, el tratamiento y actitud a seguir va a depender de la forma clínica de la Aps. A continuación, describimos los procesos referente a las manifestaciones musculoesqueléticas, para ver lo referente a otras manifestaciones consultar el [capítulo “Manifestaciones extraarticulares”](#).

Recomendación 196. Se recomienda continuar con el tratamiento pautado a la dosis mínima eficaz si los pacientes con Aps alcanzan el objetivo terapéutico [5, D, 87,8%].

En los pacientes con **afectación periférica predominante** (la más frecuente en la Aps), además del tratamiento con AINE (al menos 2 con potencia antiinflamatoria demostrada durante un período conjunto mínimo de 3 meses a la dosis máxima recomendada o tolerada, excepto que exista evidencia de toxicidad o contraindicación), se recomienda la utilización de cualquiera de los FAME siguientes ([figura 14b](#)).

4. MTX en escalada rápida: 7,5 mg/sem durante el primer mes. Si persiste la artritis en cualquier localización, se aumentará a 15 mg/sem. Si un mes después todavía persiste, se aumentará a 20-25 mg/sem. Si tras dos meses con una dosis de 20-25 mg semanales (o en caso de intolerancia la dosis máxima tolerada), no se ha alcanzado el objetivo terapéutico, es indicación de cambio de tratamiento. En caso de ineficacia con MTX oral, el clínico puede considerar, por su mayor biodisponibilidad, la posibilidad de su administración por vía subcutánea. Se han de añadir suplementos de ácido fólico (5 mg/sem).
5. SSZ: 2-3 g diarios durante al menos 3-4 meses.
6. LEF: 20 mg/día durante tres meses; no es necesaria una dosis inicial de carga de 100 mg/día durante los 3 primeros días. En caso de intolerancia o efectos adversos a esta dosis estándar, se puede disminuir a 10 mg/día.

Además, en presencia de entesitis, dactilitis, mono u oligoartritis, que no mejoren deben valorarse las infiltraciones locales con GC, o incluso GC orales (también para las formas poliarticulares). En caso de la monoartritis crónica, que no responde a los tratamientos anteriores, y siempre que esté claramente relacionada con la enfermedad, y tras descartar una infección, puede recomendarse la sinovectomía isotópica, alternativamente la química.

No hay suficiente evidencia científica para recomendar antes de iniciar las terapias biológicas el uso de terapia combinada con FAME.

Recomendación 197. Se recomienda considerar que no hay respuesta al tratamiento en las Aps con afectación periférica si a los 3-4 meses de tratamiento a dosis plenas/máxima toleradas de (AINE y FAME, GC locales y sinovectomía), persiste la artritis/entesitis y la VGP ≥ 4 y/o hay aumento de los reactantes de fase aguda [5, D, 90%].

Los anti-TNF α están indicados si, a pesar del tratamiento comentado, persisten durante más de 3 meses artritis/entesitis, además de una VGP < 4 y/o una VSG/PCR elevados. En las formas poliarticulares puras, si el paciente presenta un DAS-28 $\geq 3,2$.

Recomendación 198. Se recomienda considerar que no hay respuesta al tratamiento en las Aps con afectación axial si a los 3-4 meses de tratamiento a dosis plenas/máxima toleradas de al menos 2 AINE el BASDAI es ≥ 4 y (uno de los siguientes): VGP ≥ 4 , dolor nocturno ≥ 4 y/o hay aumento de los reactantes de fase aguda [5, D, 83,8%].

En pacientes con Aps y **afectación axial**, ([figura 13](#)) deben utilizarse al menos 2 AINE con potencia antiinflamatoria demostrada durante un período conjunto mínimo de 3 meses a la

dosis máxima recomendada o tolerada, excepto que exista evidencia de toxicidad o contraindicación. Los coxibs son también eficaces, aunque las dudas sobre la seguridad cardiovascular de estos agentes obligan a recomendar precaución en su utilización. Los anti-TNF α estarían indicados si, a pesar de ello, persiste un BASDAI ≥ 4 junto con al menos uno de los siguientes criterios: a) VGP ≥ 4 ; b) dolor nocturno ≥ 4 ; c) elevación de los RFA.

Es fundamental en cualquier caso la opinión de un reumatólogo o médico experto en Aps.

Independientemente de los criterios descritos para el cambio de tratamiento, determinadas situaciones, como la presencia de monoartritis (rodilla, cadera, muñeca, hombro, etc.), que ocasione una marcada impotencia funcional, o altere de forma importante la actividad laboral o calidad de vida del paciente a pesar del tratamiento, pueden ser consideradas como de fracaso terapéutico y obligue a replantear la estrategia de tratamiento. En situaciones similares, estarían los pacientes con entesopatía persistente, o con manifestaciones extraarticulares no controladas, como la uveítis anterior aguda de repetición (ver [capítulo “Manifestaciones extraarticulares”](#)).

Para ver la **evaluación de la respuesta del anti-TNF α** , ver la [figura 15](#) si está indicada por afectación axial, y la [figura 16](#) para las formas poliarticulares.

Recomendación 199. Se recomienda evaluar la respuesta al agente anti-TNF α en la Aps cada 3-4 meses teniendo en cuenta el DAS28, BASDAI, la VGP, dolor espinal nocturno, y reactantes de fase aguda [5, D, 92,5%].

En las formas oligoarticulares, no existe ningún criterio valorado 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 esta produce en el sujeto, para tomar decisiones.

Al igual que en la valoración de los tratamientos no biológicos, independientemente de los criterios descritos para los cambios durante el tratamiento con anti-TNF α , determinadas situaciones, como la presencia de una única articulación inflamada (rodilla, cadera, muñeca, hombro, etc.), que ocasione una marcada impotencia funcional, o altere de forma importante la actividad laboral o profesional del paciente a pesar del tratamiento, pueden ser consideradas como de fracaso terapéutico. Y de la misma manera los pacientes con entesopatía persistente, o con manifestaciones extraarticulares no controladas.

Tratamiento

Consideraciones generales

Recomendación 200. La elección del tratamiento en la Aps debe basarse en las características de la enfermedad y del paciente [5, D, 91,1%].

La decisión sobre qué tratamiento/estrategia de tratamiento debe seguir un determinado paciente, va a estar determinada por la extensión y gravedad de la Aps.

Volvemos a recordar que el objetivo del tratamiento en la Aps, al igual que en el resto de EsA, es la remisión de la enfermedad y en su defecto reducir la artritis, el dolor y la rigidez, prevenir las deformidades, todo ello para mantener una buena capacidad funcional y una óptima calidad de vida.

Muchos de los fármacos disponibles actualmente para la Aps, se han ido probando a lo largo de las últimas décadas basándose en la similitud con otras enfermedades como la AR, EA, y la psoriasis.

Es importante a la hora de tomar una decisión terapéutica lo expuesto en la **tabla 83**.

Tabla 83. Factores en los que se debe basar el tratamiento de las pacientes con artritis psoriásica (Aps).

1. Actividad inflamatoria: extensión de la artritis (mono, oligo, poliarticular)
2. Dolor
3. Función
4. Factores de gravedad de la Aps: afectación de grandes articulaciones, daño estructural, deformidades
6. Factores de riesgo generales: edad avanzada, comorbilidad, medicaciones concomitantes
7. Deseos y/o expectativas del paciente

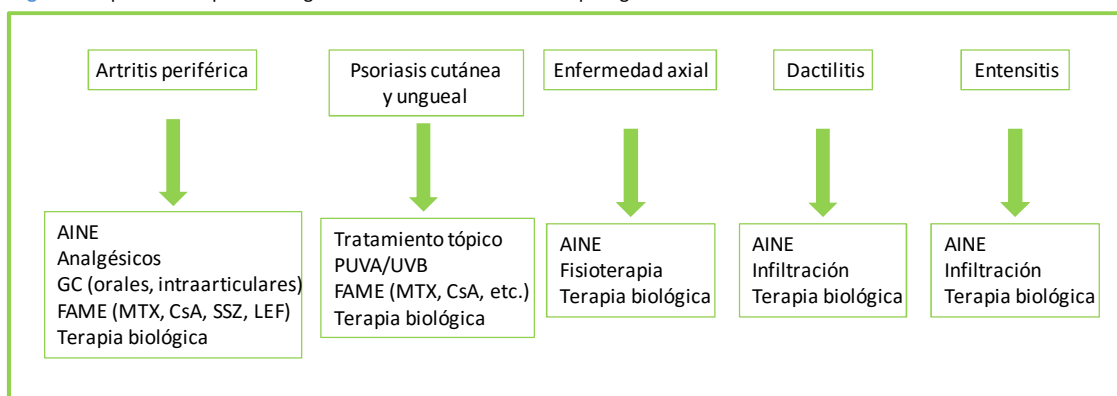
Actualmente no disponemos de ningún tratamiento curativo, pero sí de fármacos y otras intervenciones que pueden producir una mejoría muy importante en los pacientes con Aps.

Los pilares básicos lo constituyen los tratamientos farmacológicos, a los que debemos añadir otra serie de actuaciones específicas si hay afectación cutánea, así como la fisioterapia.

También, los grupos de autoayuda o asociaciones de pacientes pueden ser de gran utilidad.

Recientemente, GRAPPA, ha elaborado una serie de recomendaciones sobre el tratamiento de los pacientes con Aps[64]. En la **figura 30**, exponemos el resumen que elaboran indicando las opciones terapéuticas en función de la forma clínica de afectación.

Figura 30. Opciones terapéuticas según la forma de afectación de la Aps según el GRAPPA*.



*Recomendaciones elaboradas por el GRAPPA (Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis)

Abreviaturas: AINE=antiinflamatorios no esteroideos; GC=glucocorticoides; FAME=fármacos modificadores de la enfermedad; MTX=metotrexato; CsA=ciclosporina A; SSZ=salazopirina; LEF=leflunomida;

Tratamiento farmacológico de la artritis psoriásica

En la **tabla 84** describimos las distintas modalidades de tratamiento, así como de la evidencia disponible[64].

Tabla 84. Tabla de evidencia de las distintas opciones terapéuticas con su nivel de evidencia (NE) y grado de la recomendación (GR) según el grupo GRAPPA.

	GRAVEDAD	FÁRMACO	NE	GA	COMENTARIOS
Artritis periférica	Leve	AINE	A	90,9%	Para el control del dolor
		Infiltración GC	D		En artritis persistentes, evitar placas de psoriasis, repetir en función de la

					clínica
	Moderada o grave	SSZ, LEF	A		Valorar en enfermedad leve refractaria. No hay evidencia de que los FAME sean mejores que los anti-TNF. El tamaño del efecto es mayor con los anti-TNF
		MTX, CsA	B		
		Anti-TNF	A		Para pacientes que han fallado a ≥ 1 FAME, y son efectivos para la artritis periférica y daño radiológico.
Afectación axial	Leve a moderada	AINE	A	86,4%	
		Fisioterapia	A		
		Educación, analgesia e infiltración	A		
	Moderada a grave	Anti-TNF	A		Los pacientes con Aps parecen responder igual que en la EA
Entesitis	Leve	AINE, fisioterapia, GC	D	87,9%	
	Moderada	FAME	D		
	Grave	Anti-TNF	A		

Abreviaturas: NE=nivel de evidencia; GA=grado de acuerdo; AINE=antiinflamatorio no esteroideo; GC=glucocorticoides; SSZ=salazopirina; MTX=metotrexate; LEF=leflunomida; CsA=ciclosporina A; FAME=fármaco modificador de la enfermedad; Aps=artritis psoriásica.

A continuación describimos los distintos tratamientos farmacológicos.

AINE

Recomendación 201. Se recomienda el uso de AINE para el control de los síntomas en los pacientes con Aps y artritis periférica [1b, A, 86,3%], así como si hay afectación axial [1b, A, 86,3%], entesitis [4, D, 86,3%], y dactilitis [5, D, 86,3%].

Estos fármacos han sido muy utilizados para el tratamiento sintomático de la artritis periférica, de la que disponemos evidencia de EC, en los que se han mostrado superiores al placebo en cuanto a la mejoría de los recuentos de las articulaciones dolorosas y tumefactas, y escala del dolor[1076]. Sin embargo, no hay datos que sugieran que modifiquen el curso de la enfermedad. Tampoco disponemos de suficiente evidencia sobre el uso de los inhibidores de la cox-2 en estos pacientes.

También se ha visto eficaces para el tratamiento de los pacientes con Aps y afectación axial, entesitis[181], y la experiencia nos indica que pueden ser útiles en dactilitis

Señalar por otro lado que existen casos aislados en pacientes con psoriasis en los que ha habido un empeoramiento de las lesiones cutáneas al iniciar tratamiento con AINE o los inhibidores de la cox-2[1077-1079], aunque un estudio controlado sugiere que esto no es un problema clínico relevante.

Para más información sobre la seguridad de los AINE consultar [capítulo “Tratamiento”](#).

GC

Recomendación 202. En las Aps se recomienda el uso de GC sistémicos en casos muy seleccionados de afectación articular grave [5, D, 86,3%], y las infiltraciones con GC en pacientes con mono, oligoartritis o poliartrosis con una o dos articulaciones especialmente sintomáticas [5, D, 86,3%], y en las entesitis [5, D, 86,3%].

En cuanto al uso de GC sistémicos, tanto por vía oral como parenteral, para la artritis de los pacientes con Aps, actualmente no disponemos de evidencia suficiente. La opinión de expertos sugiere reservar este tipo de terapias para pacientes muy seleccionados de artritis grave durante el menor tiempo posible por el riesgo de provocar un brote cutáneo al cesar la terapia.

De la misma manera, las infiltraciones locales con GC pueden ser beneficiosas en pacientes con mono, oligoartritis o incluso con poliartritis con una o dos articulaciones accesibles y especialmente sintomáticas. En caso de realizar una infiltración, se debe tener cuidado para no tocar posibles lesiones cutáneas[1080].

En casos en los que los AINE y/o GC (sistémicos, locales) resulten insuficientes para el control del dolor o estén contraindicados los analgésicos como el paracetamol y los opiáceos pueden resultar una buena opción terapéutica.

Para más información sobre la seguridad de los GC consultar el [capítulo “Tratamiento”](#).

FAME

El grupo GRAPPA considera que la elección de un FAME u otro está condicionada por los siguientes aspectos:

1. Eficacia relativa.
2. Conveniencia de la administración.
3. Requerimientos del programa de monitorización.
4. Costes de la medicación y su monitorización (incluyendo las visitas médicas y costes de laboratorio).
5. Tiempo hasta la aparición del beneficio esperado.
6. La frecuencia y potencial gravedad de los eventos adversos.

Para más información sobre la posología, monitorización y seguridad de los FAME consultar [tablas 40 y 41](#).

SSZ

Recomendación 203. Se recomienda el uso de SSZ en la Aps para el tratamiento de la artritis [1a, A, 78,8%] y dactilitis [2a, B, 78,8%], no para la entesitis [1a, A, 78,8%] ni en la afectación axial [1c, A, 78,8%].

En la Aps, la SSZ se ha mostrado eficaz tanto clínica como analíticamente en aquellos con artritis periférica[312] y dactilitis[266], aunque su efecto en estos estudios es modesto[77, 120, 195, 200-203]. Sin embargo, no se ha visto efecto beneficioso en las formas axiales[192], ni en la entesitis[77, 181, 204]. Tampoco queda muy claro su posible efecto sobre el daño radiológico[120].

MTX

Recomendación 204. Se recomienda el uso de MTX en pacientes con Aps para la artritis periférica [2a, B, 81,3%], entesitis refractarias [5, D, 81,3%] y dactilitis [5, D, 81,3%].

Señalar que el MTX es un FAME muy utilizado en la Aps[239]. Su eficacia (a dosis entre 7,5-15 mg/semana) para el control de la artritis y parámetros de laboratorio se ha visto demostrada en distintos artículos[119, 240-242]. Sin embargo, aunque no parecía muy claro su efecto en la progresión radiológica de la enfermedad[119], un estudio reciente sugiere que actualmente utilizamos más dosis de MTX, en pacientes con Aps y menor evolución y daño radiológico, con lo que parece que la magnitud del efecto es mayor (en comparación con décadas anteriores) y que sí parece haber menor progresión radiológica[243]. No disponemos de evidencia clara sobre su uso en la afectación axial. Tampoco en relación con la dactilitis ni entesitis pero la experiencia médica avala su valoración para el tratamiento de las mismas.

LEF

Recomendación 205. Se recomienda valorar el uso de LEF en las Aps con artritis periférica y dactilitis [1b, A, 80%], valorar en casos de entesitis refractarias [5, D, 80%].

En la Aps, en un ensayo clínico randomizado placebo-control[265], la LEF a dosis de 20 mg/día demostró ser más eficaz en relación al PsACR (y sus componentes de forma individual), la dactilitis[266] y el ASAS20 modificado. Varios estudios de cohortes y series de casos han observado que la LEF (a dosis de 10-30 mg/día) es eficaz en la afectación periférica (NAD, NAT, dolor) [267-269]. Sin embargo, actualmente no hay datos que indiquen beneficio en la enfermedad axial en estos pacientes[270]. No disponemos de evidencia clara sobre su uso en la afectación axial ni en las entesitis.

CsA

Recomendación 206. Se recomienda valorar el uso de la CsA en las Aps para el tratamiento de la artritis y dactilitis [2b, B, 67,5%], valorar en casos de entesitis refractarias [5, D, 67,5%].

Por otro lado, aunque no hay ensayos clínicos placebo-control con la CsA, existen publicados varios estudios comparativos con otros FAME. Al margen de uno con graves problemas metodológicos[278], en uno de estos estudios se objetivó que la CsA (3-5 mg/kg/día) se mostró igual de eficaz que el MTX (7,5-15 mg/sem) en el control de la artritis y psoriasis a los 6 y 12 meses[279]. En otro[280], la CsA (3 mg/kg/día) fue superior a la SSZ y terapia sintomática (AINE, GC, analgésicos) para la artritis y dactilitis, pero tanto la CsA como SSZ no fueron superiores a la terapia sintomática en la clínica axial. Destacamos un ensayo clínico en el que se ha visto que la combinación de CsA y MTX durante 1 año, en comparación con el MTX sólo produjo mayor mejoría en los parámetros inflamatorios (NAT, PCR, PASI y sinovitis objetivada por ECO)[281]. Importante señalar que un estudio puso de manifiesto que la CsA puede controlar la progresión radiológica en el 60% de los pacientes. En un pequeño estudio abierto, la CsA (dosis 3,5-5 mg/kg/día) se mostró eficaz tanto a nivel cutáneo como articular, aunque no estuvo exento de los eventos adversos propios de este fármaco[282]. Recientemente, en un estudio la combinación de ETN con CsA se obtuvo una buena respuesta en relación a la clínica articular pero no en la piel[283]

No disponemos de evidencia clara sobre su uso en las entesitis.

Otros FAME

Recomendación 207. Se recomienda valorar individualmente el uso de la AZA, sales de oro, D-penicilamida y antipalúdicos siempre que no exista posibilidad de otros tratamientos o exista fracaso al resto de terapias disponibles y el paciente con Aps esté clínicamente activo y se

considere que el potencial beneficio puede superar a los posibles eventos adversos [5, D, 52,5%].

Para el resto de FAME la información disponible sobre su eficacia en la Aps es más bien escasa, por lo que serían necesarios más estudios al respecto. El grupo GRAPPA actualmente no recomienda el uso de sales de oro ni antipalúdicos en la Aps[64].

En el caso de la **AZA** en un estudio con 6 pacientes a dosis de 3 mg/kg/día se vió que producía un efecto beneficioso tanto a nivel articular como cutáneo[301].

En el caso de las **sales de oro**, en la Aps se han publicado tanto ensayos clínicos[305, 306] como otro tipo de estudios [118, 307-310] que han puesto de manifiesto que las sales de oro tanto orales como parenterales pueden tener un efecto beneficioso en la afectación articular, aunque parece menor que el MTX[311]. Sin embargo, en dos meta-análisis[312, 313] recientes encuentran resultados opuestos en relación a su efectividad. Esto es debido a diferencias metodológicas. Por otro lado, hasta la fecha no se ha demostrado que las sales de oro empeoren las lesiones psoriásicas más que otros fármacos.

D-penicilamida. En la Aps, se dispone de pocos datos, sólo una serie de casos donde la mejoría alcanzada no fue estadísticamente significativa[318].

En relación con los **antipalúdicos**, señalar que un estudio prospectivo en el que se comparó la cloroquina con otros FAME en pacientes con Aps y psoriasis cutánea, se observó una mejoría similar en los distintos grupos de fármacos en cuanto a la afectación articular, con pocos casos en general leves de exacerbación de la psoriasis cutánea, sugiriendo que este tipo de toxicidad es menor que lo previamente supuesto[325].

Tratamiento con anti-TNF α

Recomendación 208. Cuando esté indicado el uso de un anti-TNF, la elección de uno u otro dependerá del criterio médico y las manifestaciones y circunstancias particulares de cada paciente [5, D, 85,6%].

Actualmente disponemos de tres antagonistas del TNF- α : ETN, IFX y ADA, con indicación registrada para la Aps. Para ver su indicación, posología, eventos adversos y monitorización ver [tablas 46 y 47](#).

Los tres agentes biológicos son efectivos en la Aps, y parecen seguros a menos a corto plazo[470, 1081, 1082], pero no hay datos que avalen la superioridad de un antagonista del TNF- α sobre otro[1083], por lo que la elección concreta dependerá del criterio médico y las circunstancias particulares de cada paciente. También necesitamos más evidencia sobre la seguridad de estos fármacos en estos pacientes más a largo plazo.

Finalmente, señalar que no hay suficiente evidencia disponible sobre el uso de terapias en general (incluyendo los anti-TNF) para el tratamiento de la afectación axial en los pacientes con Aps. Por ello actualmente extrapolamos la evidencia de la EA a la Aps.

IFX

Recomendación 209. Se recomienda el uso de IFX en pacientes con Aps refractarios a AINE, FAME y tratamientos sintomáticos (analgésicos, infiltraciones locales de GC, sinoviortesis) en las formas periféricas, y refractarios a AINE y otros tratamientos sintomáticos (analgésicos, infiltraciones locales de GC) en las formas axiales [1a, A, 88,8%].

En la Aps, en los ensayos clínicos y en sus extensiones se ha puesto de manifiesto que IFX, a dosis de 5 mg/kg, siguiendo el régimen habitual, es eficaz para la afectación articular como cutánea en pacientes activos que han fracasado a las terapias convencionales.

Se ha constatado mejoría estadísticamente significativa (en comparación con el placebo) en pacientes con Aps refractarios a ≥ 1 FAME a los 6 meses de tratamiento en relación con el ACR20, PsARC, entesitis, dactilitis[72], o calidad de vida y función física[434]. Al año de tratamiento, se ha objetivado mejoría significativa en la respuesta ACR20/50/70, PASI[73, 437], así como una reducción en la progresión radiológica[123, 436]. A los dos años de tratamiento con IFX[433], el 62%, 45% y 35% consiguieron respuestas ACR 20, 50 y 70 respectivamente, el 64% constató mejoría en el PASI $> 75\%$, y se produjo una disminución de la progresión radiológica de la Aps.

Por otro lado, en un pequeño estudio observacional en pacientes con Aps refractarios a ≥ 2 FAME, el uso de IFX a dosis de 5 mg/kg siguiendo el régimen estándar, consiguió una notable respuesta cutánea pero una modesta respuesta articular[438].

Finalmente indicar que son necesarios más análisis para establecer si IFX es o no costo-efectivo en las Aps[1081].

ETN

Recomendación 210. Se recomienda el uso de ETN en pacientes con Aps refractarios a AINE, FAME y tratamientos sintomáticos (analgésicos, infiltraciones locales de GC, sinoviortesis) en las formas periféricas, y refractarios a AINE y otros tratamientos sintomáticos (analgésicos, infiltraciones locales de GC) en las formas axiales [1a, A, 88,8%].

ETN también se ha mostrado eficaz para el tratamiento de la Aps activa y refractaria a terapias convencionales (clínica articular y cutánea[476]), tanto en los EC como en los estudios de extensión de los mismos y estudios observacionales.

En los ensayos clínicos y sus extensiones, ETN a dosis de 25 mg 2 veces/sem durante 3 meses ha mostrado ser estadísticamente superior al placebo en relación a la respuesta ACR20, PsARC y PASI. Este efecto beneficioso se ha constatado también a los 6 meses de tratamiento[475], junto con una disminución de la progresión radiológica. Además, a los 2 años de tratamiento con ETN, se ha visto que hasta el 64%, 84%, y 62% de los pacientes pueden alcanzar respuesta ACR20, PsARC, PASI50 respectivamente, así como disminución de la progresión radiológica. Recientemente también se ha observado que con el tratamiento de ETN se produce una rápida caída de los niveles de precursores de osteoclastos y una mejoría general del edema medular óseo (objetivado con RM), lo que da cuenta de su efecto antirresortivo en la Aps[471].

Por otro lado, en un pequeño estudio de cohortes prospectivo, el 85% de los pacientes en tratamiento con ETN a dosis de 25 mg 2 veces/sem durante 6 meses consiguieron una respuesta PsARC positiva. Pero además, al menos el 50% mejoraron un 90% y 85% respectivamente el NAT y NAD, el 71% el HAQ, el 20% la remisión completa de la enfermedad y 10 de 15 consiguieron dejar los AINE[472].

Finalmente indicar que son necesarios más análisis para establecer si ETN es o no costo-efectivo en las Aps[1081].

ADA

Recomendación 211. Se recomienda el uso de ADA en pacientes con Aps refractarios a AINE, FAME y tratamientos sintomáticos (analgésicos, infiltraciones locales de GC, sinoviortesis) en las formas periféricas, y refractarios a AINE y otros tratamientos sintomáticos (analgésicos, infiltraciones locales de GC) en las formas axiales [1a, A, 88,8%].

Al igual que los otros agentes anti-TNF, ADA ha demostrado ser eficaz en pacientes con Aps activa y refractaria a terapias habituales tanto desde el punto de vista articular como cutáneo[963, 1084, 1085].

En los ensayos clínicos y sus extensiones, ADA a dosis de 40 mg cada 2 semanas durante 3[500] y 6 meses[496] ha mostrado ser estadísticamente superior al placebo en relación a la respuesta ACR20, PsARC, PASI, discapacidad, función, dolor, fatiga y calidad de vida (SF-36, DLQI). Otro estudio también constató que a los 6 meses de tratamiento existía una mejoría significativa (en comparación con el placebo) de la respuesta ACR20, discapacidad, calidad de vida, pero también el 59% de los pacientes había mejorado el PASI en un 75%, y se objetivó un retraso en la progresión radiológica[377]. En estudios un poco más a largo plazo, se ha visto que al año (a dosis habituales de ADA) las respuestas ACR20/50/70 eran del 56%, 44% y 30% respectivamente, y que el 67%, 58% 46% y 33% de los pacientes tenían respuestas en el PASI del $\geq 50\%$, $\geq 70\%$, $\geq 90\%$ y del 100%, así como una mejoría en la discapacidad y calidad de vida[497]. Y un estudio publicado con dos años de seguimiento constata que ADA sigue siendo eficaz en relación a la clínica articular, cutánea y en la disminución de la progresión radiológica[495].

Por otro lado, en los estudios observacionales, en un pequeño estudio prospectivo de 4 meses de seguimiento se vio que los pacientes con Aps refractarios a otras terapias, tratados con ADA a dosis de 40 mg cada 2 semanas, tenían una importante mejoría clínica[501]. Y en otro estudio abierto con 6 meses de seguimiento, en la RM se observó una mejoría significativa en el edema medular óseo sin que empeorara la evaluación de las erosiones. Sin embargo, los parámetros que evaluaban la sinovitis no habían mejorado a pesar de la mejoría clínica aparente[499].

Finalmente indicar que son necesarios más análisis para establecer si ADA es o no costo-efectivo en las Aps.

Tratamiento de la afectación cutánea y ungueal

Para obtener más información sobre el tratamiento de la afectación cutánea y ungueal consultar el [capítulo “Manifestaciones extraarticulares”](#).

Cambios del tratamiento farmacológico en la Aps

La persistencia de actividad después de que el paciente se halla sometido a un tratamiento correcto indica que la enfermedad no está adecuadamente controlada y se debe considerar un cambio de estrategia terapéutica.

Otros tratamientos farmacológicos

Infiltración local de GC

Como hemos comentado previamente las infiltraciones locales de Gc pueden ser beneficiosas en pacientes con Aps.

Recomendación 212. En los pacientes con Aps se recomienda infiltrar con GC de liberación lenta [4, C, 81,3%] evitando siempre áreas de psoriasis.

El tratamiento local recomendado de primera elección es la infiltración intraarticular con esteroides de liberación lenta (depot), como el betametasona y el acetato de triamcinolona. Cuando las infiltraciones con GC han fracasado (hasta 3 infiltraciones consecutivas separadas por 4 semanas), se puede considerar la sinoviólisis.

Para más información consultar [capítulos “Tratamiento”, “Otros tratamientos”](#).

Sinoviólisis

Recomendación 213. Se recomienda valorar la sinoviólisis radioisotópica (asociado a GC en la inyección) en casos de artritis refractarias a tratamientos convencionales incluyendo la infiltración con GC, muy sintomáticas y/o que provocan un gran trastorno funcional [5, D, 82,5%].

La radiosinovectomía consiste en la administración intraarticular de un radiofármaco en forma coloide emisor de partículas beta de alta energía que provoca la atrofia y esclerosis de la membrana sinovial, lo que puede mejorar a medio y largo plazo los síntomas inflamatorios. Los productos más utilizados son el Ytrio⁹⁰ para la rodilla, el Renio¹⁸⁶ para cadera, hombro, codo, carpo y tobillo y el Erblio¹⁶⁹ para las MCF y MTF e IF[857].

Recordar que este tratamiento no se aconseja en pacientes que no hayan completado su maduración ósea.

Para más información consultar el [capítulo “Otros tratamientos”](#).

La sinoviólisis química consiste en la administración intraarticular de un agente químico capaz de producir necrosis del tejido sinovial. El agente más usado es el tetróxido de osmio[862], pero no se dispone de suficiente información de su uso en la Aps.

Para más información consultar el [capítulo “Otros tratamientos”](#).

Tratamiento no farmacológico de la Aps

Actualmente no disponemos de excesiva información en lo referente al tratamiento no farmacológico en la Aps. Distintas terapias se han propuesto y se han adoptado para pacientes con Aps “importadas” de la experiencia de otras enfermedades como la EA y AR.

Recientemente el grupo GRAPPA ha incluido la fisioterapia como elemento importante en el manejo de la afectación axial de los pacientes con Aps, a pesar que la mayor parte de esta evidencia proviene de pacientes con EA[1086].

Llegado a este punto recordar que la discapacidad de la Aps puede llegar a ser tan importante como la producida en la AR[1067], lo que hace que cualquier iniciativa encaminada a combatirla (educación, RHB, etc.) sea muy relevante.

Educación

Recomendación 214. Se recomienda informar al paciente con Aps de todos los aspectos relacionados con su enfermedad incluyendo la evolución de la misma así de cómo todo lo relacionado con el tratamiento [4, C, 92,2%].

Poca evidencia encontramos en lo referente a la educación de los pacientes con Aps.

En un estudio transversal[1087], se realizó una encuesta a un grupo de pacientes con Aps y distintos grados de afectación, para conocer su grado de conocimiento sobre la enfermedad en general, etiología, síntomas, análisis de sangre, tratamiento farmacológico, fisioterapia, protección articular y prioridades. Los resultados pusieron de manifiesto la falta de conocimiento general de la enfermedad. Los pacientes tenían muchas creencias erróneas en cuanto su enfermedad (causas, uso de fármacos a largo plazo). Esto sugiere que se debe hacer un mayor esfuerzo educativo para que así sea más sencillo conseguir nuestros objetivos terapéuticos.

Rehabilitación

Señalar que apenas hay evidencia disponible sobre la RHB en la Aps. Sólo hay algunos estudios aislados sobre aspectos más bien menores de la misma. Así por ejemplo se ha publicado la eficacia analgésica de la electroterapia[1088], o la de la balnearoterapia en el Tiberias (Israel)[825], o el mar Muerto para mejorar el NAT y puntos dolorosos de pacientes con Aps y fibromialgia asociada[1089].

Esto no implica que el tratamiento físico-rehabilitador no desempeñe un papel muy importante en el manejo de los pacientes con APs. Y tal y como se ocurre en otros campos, se ha de “importar” la experiencia y evidencia procedente de otras enfermedades como la EA y AR para realizar recomendaciones oportunas en este sentido en la Aps.

Recomendación 215. En los pacientes con Aps se recomienda adecuar el tipo de ejercicio, técnica o programa de ejercicio a los requerimientos específicos de su enfermedad, características, circunstancias particulares y preferencias del paciente, así como de los recursos disponibles [5, D, 87,8%].

La indicación de un tipo u otro de ejercicio, técnica o programa, va a depender de varios factores. Algunos dependientes de la enfermedad, ya que obviamente la necesidad de un ejercicio u otro es diferente si la afectación predominante y/o más discapacitante es la articular o la axial. Por otro lado del paciente, ya que es evidente por ejemplo que no es lo mismo trabajar con una persona joven que un anciano, y que las preferencias y motivación del paciente pueden contribuir enormemente al éxito del mismo. Y finalmente, también de los recursos disponibles en este sentido. Por todo ello se deberá individualizar cada indicación.

Recomendación 216. Se recomienda indicar el ejercicio físico en los pacientes con Aps de forma rutinaria [5, D, 87,8%].

El ejercicio físico ha demostrado ser un elemento muy eficaz en el tratamiento de prácticamente todas las enfermedades musculoesqueléticas, por lo que es de esperar que en los pacientes con Aps en concreto suceda algo parecido. Por todo ello resulta razonable recomendar de forma generalizada la práctica del ejercicio a los pacientes con Aps.

Recomendación 217. En los pacientes con Aps se recomienda realizar todas las estrategias disponibles para incrementar el grado de cumplimiento del programa de ejercicio, especialmente para aquellos que se van a realizar en el domicilio [5, D, 85,6%].

Y de la misma manera, se han descrito dificultades para conseguir que los pacientes con enfermedades musculoesqueléticas hagan regularmente el programa de ejercicios pautado, así que cualquier iniciativa encaminada a incrementar la adhesión a este tipo de tratamientos

en la Aps es de esperar que genere beneficios para el paciente. Consultar [tabla 85](#) para ver ejemplos sobre distintas estrategias.

Finalmente, y aunque no existe ni evidencia ni un consenso amplio sobre qué tipo de ejercicio, programa, etc. es mejor para pacientes con Aps, en base a la experiencia y evidencia con otras enfermedades es posible que los mismos ejercicios o programas sean útiles en la Aps. En la siguiente tabla mostramos una propuesta elaborada por un grupo de expertos sobre la RHB en la Aps[1090], que se basa en lo comnetado anteriormente y trata de adaptar a las características de la Aps.

Tabla 85. Propuesta de un programa de rehabilitación para pacientes con artritis psoriásica.

ENFERMEDAD ARTICULAR PREDOMINANTE	ENFERMEDAD AXIAL PREDOMINANTE
1. Ejercicios de fortalecimiento muscular	1. Ejercicios de fortalecimiento muscular
2. Ejercicios de mantenimiento de la forma física	2. Ejercicios de mantenimiento de la forma física
3. Ejercicios de estiramiento	3. Ejercicios de estiramiento
4. Fisioterapia (cuando sea necesaria)	4. Fisioterapia (cuando sea necesaria)
5. Terapia ocupacional	5. Terapia ocupacional
6. Educación al paciente	6. Educación al paciente
	7. Ejercicios posturales
	8. Ejercicios respiratorios

Para más información sobre la RHB en las EsA consultar el [capítulo “Otros tratamientos”](#).

Tratamiento quirúrgico

Recomendación 218. Se recomienda indicar tratamiento quirúrgico en pacientes con EA y dolor y/o discapacidad importantes refractarios al tratamiento médico [2b, B, 83,3%].

No disponemos actualmente de mucha evidencia ni de recomendaciones específicas suficientes en pacientes con Aps en lo referente al tratamiento quirúrgico[1091].

Aunque la mayoría de los pacientes con Aps se tratarán de forma conservadora se estima que hasta el 7% de estos pacientes requerirá una cirugía ortopédica, siendo la artroplastia de cadera la cirugía más frecuente[1092].

Otro estudio también ha puesto de manifiesto que entre los pacientes con Aps las cirugías más frecuentes variaron en función del patrón de afectación. Así en los casos de afectación poliarticular, la cirugía reconstructiva de manos y pies fue la más frecuente, en los que presentaban un patrón oligoarticular la artroplastia de grandes articulaciones (caderas, rodillas, tobillos), y en aquellos con afectación distal, la cirugía de IFD aislada o en combinación con la cirugía de IFP[1093].

Para más información consultar el [capítulo “Otros tratamientos”](#).

10. El paciente y la enfermería en las EsA

Papel del paciente y las asociaciones de pacientes en las EsA

Consideraciones generales

Las EsA son enfermedades crónicas, que producen dolor, reducción de la movilidad, inflamación y rigidez. La evolución de esta enfermedad conlleva brotes dolorosos que producen incapacidad laboral, síntomas depresivos y una disminución progresiva en la calidad de vida del paciente. Indudablemente no hay nada como la propia experiencia vital del paciente para conocer el verdadero alcance de la misma.

Los reumatólogos evalúan a sus pacientes basándose en una serie de datos objetivos, pero la ciencia no puede evaluar todo, ni decidir 100% cuál es la mejor opción en cada momento y circunstancia, y es finalmente el paciente el que vive todos estos procesos. Es por ello que la opinión del paciente debe de ser un ítem muy importante no sólo a la hora de evaluar su enfermedad, sino también en la toma de decisiones, y también cara a la investigación.

Recomendación 219. Se recomienda una participación lo más activa posible del paciente en todos los procesos relacionados con su enfermedad, incluyendo la investigación [5, D, 82,2%].

En este sentido, recientemente, ASAS y EULAR, basándose en las recomendaciones emitidas para la comunidad de reumatólogos en general sobre el manejo de los pacientes con EA[2], ha “traducido”, en colaboración con los propios pacientes, su contenido a un lenguaje que puede ser entendido por los pacientes[1094]. Entre estas recomendaciones, se contempla una muy relevante para los pacientes y que pocas veces queda bien reflejada en las guías de práctica clínica, que es la participación en asociaciones de pacientes, de las que disponemos actualmente en España.

Asociaciones de pacientes

Para poder entender mejor el beneficio que se puede obtener de estas asociaciones en el momento actual, describimos una serie de **barreas y problemas** que muchos pacientes encuentran en nuestro país, entre las que destacamos la falta de información adecuada desde el principio de la enfermedad.

Recomendación 220. Se recomienda dar más información a los pacientes en todo lo referente a su enfermedad al inicio y durante todo el proceso de su enfermedad [5, D, 90%].

Desde que aparece el primer síntoma de la enfermedad, un paciente se puede encontrar con lo siguiente:

1. Después de un tiempo de dolores, resulta muy frustrante, y a veces genera mucha ansiedad, el hecho de ir pasado por diferentes médicos de diferentes áreas, sin un diagnóstico ni tratamiento adecuado, y muchas veces confundido por las diversas posibilidades que se comentan. Pero a esto añadimos que,
2. A continuación llega uno de los momentos más traumáticos para el paciente es la confirmación del diagnóstico. Después de un largo periodo de tiempo con dolores lumbares, artritis y/o otras afectaciones, y de periplo médico, finalmente un reumatólogo le confirma que sufre una enfermedad que le durará de por vida y que podría llegar a producirle una invalidez. En este momento existe una gran necesidad de información, pero,

2. El tiempo de la consulta médica habitualmente es muy limitado (10-15 min.) y por tanto el reumatólogo no puede dar toda la información que el paciente necesita: evolución de la enfermedad, aspectos psicológicos, información legal, adaptaciones del lugar de trabajo, etc.

3. Una vez fuera, el paciente normalmente no conoce a nadie que tenga esta enfermedad y es solamente en esos diez minutos cada seis meses/un año cuando recibe algo más de información acerca de la misma. Esto es especialmente grave en los pacientes de reciente diagnóstico.

Pero además, muchas veces los servicios públicos de salud no realizan iniciativas para paliar o cambiar esta situación. Por ejemplo en contadas ocasiones se impulsa desde los hospitales campañas educativas supervisadas por personal médico. Es aquí donde el trabajo de las asociaciones de pacientes puede cubrir gran parte de este vacío.

Recomendación 221. Se recomienda incrementar el conocimiento, reconocimiento y difusión de la labor de las asociaciones de pacientes, así como la de informar explícitamente a todos los pacientes sobre las posibilidades que ofrecen las mismas [5, D, 91,1%].

El trabajo de informar al paciente, transmitiendo su experiencia y apoyo por parte de los miembros de la asociación, es fundamental. El paciente encuentra en la asociación un grupo de personas a las cuales poder plantear en cualquier momento sus dudas acerca del día a día de la enfermedad.

En España existen unas 19 asociaciones de pacientes dedicadas a las EsA. Estas asociaciones están a su vez agrupadas en asociaciones regionales y nacionales como la LIRE[1095] (liga reumatológica española), la CONFEPAR[1096] (confederación española de pacientes reumáticos) y otras internacionales como ASIF (Ankylosing Spondylitis International Federation)[1097].

El trabajo de estas asociaciones de pacientes se expone en la [tabla 86](#).

Tabla 86. Trabajos de las asociaciones de pacientes.

1. Realización de conferencias y charlas divulgativas sobre la enfermedad
2. Cursos de rehabilitación y fisioterapia
3. Creación de materiales impresos (guías) para pacientes
4. Intercambio de información entre pacientes con reuniones y eventos sociales
5. Asesoramiento en aspectos legales para la obtención de minusvalías y temas fiscales
6. Promoción de la investigación con la colaboración activa en ensayos clínicos
7. Difusión de las novedades médicas entre sus asociados
8. Defensa y representación del colectivo de pacientes ante la administración
9. Realización de convenios con empresas para tarifas más económicas para el colectivo
10. Bolsas de trabajo para pacientes

La asociación además busca medios de financiación entre organismos oficiales, la industria farmacéutica, proyectos asociativos subvencionados, etc. Con este presupuesto las asociaciones financian las actividades previamente comentadas.

Es muy interesante destacar la elaboración de un boletín, por parte de algunas asociaciones, donde se mezclan noticias de la asociación con artículos técnicos donde se van incorporando nuevos conocimientos acerca de cada patología. Así mismo, estas asociaciones suelen disponer

de una página web donde recopilar contenidos acerca de las enfermedades y con elementos de participación como foros y chats.

Por otro lado, estas asociaciones nacen de la colaboración entre pacientes y médicos. Esto últimos participan como directores técnicos, estando la directiva de la asociación integrada por pacientes. En ocasiones, existe una interesante simbiosis entre los servicios de reumatología y la asociación de pacientes. El reumatólogo, una vez que diagnostica al paciente, lo pone en contacto con la asociación, y participa y supervisa las conferencias y los artículos técnicos incluidos en el boletín. Y a cambio, la asociación también puede facilitar los pacientes necesarios para los ensayos clínicos realizados por los reumatólogos[1098, 1099]. Es por tanto una relación fructífera y necesaria para ambos.

No existen muchos estudios de la relación entre la evolución de la enfermedad y su relación con la pertenencia a asociaciones de pacientes, aunque existe un sentimiento positivo acerca de esta relación. Se ha demostrado que aquellos pacientes que pertenecían a una asociación hacían más ejercicio, y se preocupaban más de su salud que los no asociados[778, 1100]. Por su parte otros autores[720] encontraron diferencias significativas en los pacientes que participaren en grupos de soporte educacional en la mejora del conocimiento de la enfermedad y práctica del ejercicio físico, sin que se despertaran sentimientos negativos por participar con otros pacientes más graves. Y en otro estudio que analizó la participación en programas de educación [1101], demostró ser eficaz para mejorar el BASDAI, vuelta al trabajo, y otros aspectos relacionados con la enfermedad.

Finalmente en otro estudio, se analizó[777, 1098] la importancia de las asociaciones de pacientes en la EA, donde encontramos, entre otras, las siguientes recomendaciones ([tabla 87](#)):

Tabla 87. Recomendaciones elaboradas para pacientes con EA.

1. Recomendar a los pacientes recién diagnosticados su participación en las asociaciones de su provincia
2. Colaborar en las conferencias organizadas por la asociación
3. Animar a los pacientes a crear nuevas asociaciones allí donde no existan
4. Información sobre las asociaciones de pacientes en programas educativos

En este mismo estudio el autor describe como en Alemania, cada vez más reumatólogos recomiendan a los pacientes recién diagnosticados su participación en asociaciones de pacientes. Sin embargo menos del 25% acaban uniéndose a estas. Es necesario por tanto un trabajo de difusión para hacer posible un conocimiento más intenso del trabajo de las asociaciones de pacientes.

De todo lo anterior se deduce que hay que fomentar la participación de los pacientes en estas asociaciones para ayudarse a ellos mismos y para que ayuden a otros. Las asociaciones de pacientes proporcionan toda la información y soporte que el reumatólogo no puede dar, cumplimentando su trabajo, y que es tan necesaria para un tratamiento adecuado de las EsA.

Papel de la enfermería en las EsA

Recomendación 222. Se recomienda que en los cuidados reumatológicos de los pacientes con EsA esté incluido el proporcionado por el personal de enfermería [5, D, 91,1%].

El manejo del paciente con EsA por un equipo multidisciplinar, en el que cada profesional tenga un rol definido e integrado, permite obtener mejores resultados de salud[1102, 1103].

La SER recomienda que exista una enfermera cada 3 consultas de reumatología[1104]. En este contexto, la enfermera puede desarrollar parte de su actividad de forma directa con el paciente y su enfermedad (evaluándolo clínicamente, administrando tratamiento, monitorización del mismo, etc.), pero también actuando como un enlace entre el paciente y su reumatólogo, otros profesionales médicos, asociaciones de pacientes, organismos oficiales, etc.

La característica principal de la actividad de enfermería es la atención integral del paciente con EsA (tabla 88), que dada su gran versatilidad, puede obtener un beneficio potencial considerable. Este beneficio se dirige en primer lugar al paciente, sobre el que de una manera u otra actuará sobre prácticamente todos los procesos relacionados con su enfermedad de base, siendo la resolución de problemas de diferente índole una de sus principales aportaciones. En segundo lugar beneficia al reumatólogo, al que le puede disminuir considerablemente su carga asistencial, y también beneficia al servicio de reumatología con el que puede colaborar y/o generar proyectos de investigación, contribuyendo así a aumentar su actividad y prestigio. Finalmente la enfermera supone un gran beneficio para el sistema, aumentando la eficiencia de procesos tan complejos y necesarios como los que se dan en la EA siendo factible con su intervención obtener una importante disminución de los costes.

Tabla 88. Posibles funciones de la enfermera en las espondiloartritis.

EVALUACIÓN	EDUCACIÓN	TRATAMIENTO	GESTIÓN/ENLACE	INVESTIGACIÓN
<ul style="list-style-type: none"> - Dolor - Actividad - Función - Calidad de vida y dependencia - Comorbilidad - Aspectos psicológicos - Resultados de pruebas 	<ul style="list-style-type: none"> - Información sobre la EsA (curso, tratamiento, pronóstico, etc.) - Ergonomía y economía articular - Ejercicios, técnicas de relajación - Autoayuda y autoadministración de fármacos - Uso de dispositivos de ayuda 	<ul style="list-style-type: none"> - Monitorización: eventos adversos, interacciones - Administración de fármacos: iv, im, sc - Colaboración en la monitorización de tratamientos en el hospital de día - Colaboración en infiltraciones - Ciertos aspectos psicológicos 	<ul style="list-style-type: none"> - Planificación: analíticas y otras pruebas, revisiones reumatológicas, revisiones con otros especialistas, atención primaria - Ayuda telefónica - Informes - Aspectos legales, administrativos - Asociaciones de pacientes - Organismos oficiales 	<ul style="list-style-type: none"> - Colaboración - Generación de proyectos de investigación

Abreviaturas: iv=intravenoso; im=intramuscular; sc=subcutáneo.

Bibliografía

- [1] Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines: the AGREE project. *Qual Saf Health Care*. 2003 Feb;12(1):18-23.
- [2] Zochling J, van der Heijde D, Burgos-Vargas R, Collantes E, Davis JC, Jr., Dijkmans B, et al. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2006 Apr;65(4):442-52.
- [3] Sidiropoulos PI, Hatemi G, Song IH, Avouac J, Collantes E, Hamuryudan V, et al. Evidence-based recommendations for the management of ankylosing spondylitis: systematic literature search of the 3E Initiative in Rheumatology involving a broad panel of experts and practising rheumatologists. *Rheumatology (Oxford)*. 2008 Mar;47(3):355-61.
- [4] Panel de expertos de la Sociedad Española de Reumatología (SER). Primer documento de consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de antagonistas del TNF alfa en las espondiloartritis. *Reumatol Clin*. 2005;1:32-7.
- [5] Collantes E, Fernández Sueiro JL, García-Vicuña R, Gratacós J, Mulero J, Muñoz Fernández S, et al. Actualización del Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de antagonistas del TNF α en las espondiloartritis, incluida la artritis psoriásica. *Reumatol Clin*. 2007;3 (Supl 2):S61-71.
- [6] Keat A, Barkham N, Bhalla A, Gaffney K, Marzo-Ortega H, Paul S, et al. BSR guidelines for prescribing TNF-alpha blockers in adults with ankylosing spondylitis. Report of a working party of the British Society for Rheumatology. *Rheumatology (Oxford)*. 2005 Jul;44(7):939-47.
- [7] Pham T, Guillemin F, Claudepierre P, Luc M, Miceli-Richard C, Fautrel B, et al. TNFalpha antagonist therapy in ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis: recommendations of the French Society for Rheumatology. *Joint Bone Spine*. 2006 Oct;73(5):547-53.
- [8] Maksymowych WP, Gladman D, Rahman P, Boonen A, Bykerk V, Choquette D, et al. The Canadian Rheumatology Association/ Spondyloarthritis Research Consortium of Canada treatment recommendations for the management of spondyloarthritis: a national multidisciplinary stakeholder project. *J Rheumatol*. 2007 Nov;34(11):2273-84.
- [9] University of Oxford. Centre for Evidence-Based Medicine. EBM Tools. Finding the Evidence. Levels of Evidence. 2001 [cited 15/02/09]; Available from: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>
- [10] Khan MA. Update on spondyloarthropathies. *Ann Intern Med*. 2002 Jun 18;136(12):896-907.
- [11] van der Linden S, Van der Heijde D. Classification of spondyloarthropathies. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt M, Weissman MH, eds. *Reumatology*. Edinburgh: Mosby (Elsevier) 2003:1149-51.
- [12] Khan MA. Thoughts concerning the early diagnosis of ankylosing spondylitis and related diseases. *Clin Exp Rheumatol*. 2002 Nov-Dec;20(6 Suppl 28):S6-10.
- [13] Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. [Criteria of the classification of spondylarthropathies]. *Rev Rhum Mal Osteoartic*. 1990 Feb;57(2):85-9.
- [14] Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum*. 1991 Oct;34(10):1218-27.
- [15] Akkoc N, Khan MA. Ankylosing Spondylitis and the Spondyloarthropathies. In: Weissman, Reveille, Heijden vd, eds. *Epidemiology of Ankylosing Spondylitis and related Spondyloarthropathies*. Philadelphia Mosby Elsevier 2006:117-31.

- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] 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.
- [20] 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.
- [21] 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.
- [22] 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.
- [23] Khan MA, van der Linden SM. Ankylosing spondylitis and other spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am*. 1990 Aug;16(3):551-79.
- [24] 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 Jan;41(1):58-67.
- [25] 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.
- [26] 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.
- [27] 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.
- [28] Kaipainen-Seppanen O, Aho K, Heliovaara M. Incidence and prevalence of ankylosing spondylitis in Finland. *J Rheumatol*. 1997 Mar;24(3):496-9.
- [29] 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.
- [30] Collantes E. Espondiloartopatas. Concepto, Clasificación y Características Generales. In: Pascual E, Rodriguez V, Carbonell J, Gómez-Reino J, eds. *TRATADO DE REUMATOLOGÍA: ARAN Ediciones Madrid (España) 1998*.
- [31] Rojas-Vargas M, Munoz-Gomariz E, Escudero A, Font P, Zarco P, Almodovar R, et al. First signs and symptoms of spondyloarthritis--data from an inception cohort with a disease course of two years or less (REGISPONSER-Early). *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Apr;48(4):404-9.
- [32] Gran JT, Husby G, Hordvik M. Spinal ankylosing spondylitis: a variant form of ankylosing spondylitis or a distinct disease entity? *Ann Rheum Dis*. 1985 Jun;44(6):368-71.
- [33] Amor B, Dougados M, Listrat V, Menkes CJ, Roux H, Benhamou C, et al. Are classification criteria for spondylarthropathy useful as diagnostic criteria? *Rev Rhum Engl Ed*. 1995 Jan;62(1):10-5.

- [34] 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.
- [35] Deyo RA, Weinstein JN. Low back pain. *N Engl J Med*. 2001 Feb 1;344(5):363-70.
- [36] Sieper J, van der Heijde D, Landewe R, Brandt J, Burgos-Vagas 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 Jun;68(6):784-8.
- [37] 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.
- [38] Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet*. 2007 Apr 21;369(9570):1379-90.
- [39] Rudwaleit M, van der Heijde D, Khan MA, Braun J, Sieper J. How to diagnose axial spondyloarthritis early. *Ann Rheum Dis*. 2004 May;63(5):535-43.
- [40] Collantes E. ¿Es posible clasificar precozmente a un paciente con espondiloartritis? *Reumatol Clin*. 2005;1:S2-6.
- [41] 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.
- [42] Eastmond CJ, Robertson EM. A prospective study of early diagnostic investigations in the diagnosis of ankylosing spondylitis. *Scott Med J*. 2003 Feb;48(1):21-3.
- [43] Mau W, Zeidler H, Mau R, Majewski A, Freyschmidt J, Deicher H. Outcome of possible ankylosing spondylitis in a 10 years' follow-up study. *Clin Rheumatol*. 1987 Sep;6 Suppl 2:60-6.
- [44] Kumar A, Bansal M, Srivastava DN, Pandhi A, Menon A, Mehra NK, et al. Long-term outcome of undifferentiated spondylarthropathy. *Rheumatol Int*. 2001 Aug;20(6):221-4.
- [45] 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.
- [46] Spadaro A, Iagnocco A, Baccano G, Ceccarelli F, Sabatini E, Valesini G. Sonographic detected joint effusion compared to physical examination in the assessment of sacroiliac joint in spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2008 Oct 28.
- [47] Balint PV, Kane D, Wilson H, McInnes IB, Sturrock RD. Ultrasonography of enthesal insertions in the lower limb in spondyloarthropathy. *Ann Rheum Dis*. 2002 Oct;61(10):905-10.
- [48] 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 Feb;48(2):523-33.
- [49] de Miguel E, Cobo T, Munoz-Fernandez S, Naredo E, Uson J, Acebes JC, et al. Validity of enthesitis ultrasound assessment in spondyloarthropathy. *Ann Rheum Dis*. 2009 Feb;68(2):169-74.
- [50] Song IH, Carrasco-Fernandez J, Rudwaleit M, Sieper J. The diagnostic value of scintigraphy in assessing sacroiliitis in ankylosing spondylitis: a systematic literature research. *Ann Rheum Dis*. 2008 Nov;67(11):1535-40.
- [51] Guglielmi G, Scalzo G, Cascavilla A, Carotti M, Salaffi F, Grassi W. Imaging of the sacroiliac joint involvement in seronegative spondylarthropathies. *Clin Rheumatol*. 2009 Sep;28(9):1007-19.
- [52] Braun J, Bollow M, Eggens U, Konig H, Distler A, Sieper J. Use of dynamic magnetic resonance imaging with fast imaging in the detection of early and advanced sacroiliitis in spondylarthropathy patients. *Arthritis Rheum*. 1994 Jul;37(7):1039-45.
- [53] Oostveen J, Prevo R, den Boer J, van de Laar M. Early detection of sacroiliitis on magnetic resonance imaging and subsequent development of sacroiliitis on plain radiography. A prospective, longitudinal study. *J Rheumatol*. 1999 Sep;26(9):1953-8.

- [54] Bennett AN, McGonagle D, O'Connor P, Hensor EM, Sivera F, Coates LC, et al. Severity of baseline magnetic resonance imaging-evident sacroiliitis and HLA-B27 status in early inflammatory back pain predict radiographically evident ankylosing spondylitis at eight years. *Arthritis Rheum.* 2008 Nov;58(11):3413-8.
- [55] Gofton JP, Lawrence JS, Bennett PH, Burch TA. Sacro-ilitis in eight populations. *Ann Rheum Dis.* 1966 Nov;25(6):528-33.
- [56] 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.
- [57] Collantes E, Veroz R, Escudero A, Munoz E, Munoz 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 2000;67(6):516-20.
- [58] Collantes E, Zarco P, Munoz E, Juanola X, Mulero J, Fernandez-Sueiro JL, et al. Disease pattern of spondyloarthropathies in Spain: description of the first national registry (REGISPONSER) extended report. *Rheumatology (Oxford).* 2007 Aug;46(8):1309-15.
- [59] Rudwaleit M, Metter A, Listing J, Sieper J, Braun J. Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis: a reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria. *Arthritis Rheum.* 2006 Feb;54(2):569-78.
- [60] 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 Mar 17.
- [61] Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Akkoc N, Brandt J, Braun J, et al. New ASAS classification criteria for peripheral spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68(Suppl3):127.
- [62] Braun J, Kingsley G, van der Heijde D, Sieper J. On the difficulties of establishing a consensus on the definition of and diagnostic investigations for reactive arthritis. Results and discussion of a questionnaire prepared for the 4th International Workshop on Reactive Arthritis, Berlin, Germany, July 3-6, 1999. *J Rheumatol.* 2000 Sep;27(9):2185-92.
- [63] Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum.* 2006 Aug;54(8):2665-73.
- [64] Ritchlin CT, Kavanaugh A, Gladman DD, Mease PJ, Helliwell P, Boehncke WH, et al. Treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009 Sep;68(9):1387-94.
- [65] Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009 Feb;68 Suppl 2:ii1-44.
- [66] Seidel H, Ball J, Benedict G, Danis J. *Manual Mosby de exploración física.* 5ª edición ed: Mosby 2003.
- [67] Zochling J, Braun J. Assessments in ankylosing spondylitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2007 Aug;21(4):699-712.
- [68] Heuft-Dorenbosch L, Spoorenberg A, van Tubergen A, Landewe R, van ver Tempel H, Mielants H, et al. Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2003 Feb;62(2):127-32.
- [69] Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Golder W, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. *Lancet.* 2002 2002 Apr 6;359(9313):1187-93.
- [70] Maksymowych WP, Mallon C, Morrow S, Shojania K, Olszynski W, Wong RL, et al. Development and validation of the Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC) Enthesitis Index. *Ann Rheum Dis.* 2008 Jun 4.

- [71] Gladman DD, Mease PJ, Strand V, Healy P, Helliwell PS, Fitzgerald O, et al. Consensus on a core set of domains for psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2007 May;34(5):1167-70.
- [72] Antoni C, Krueger GG, de Vlam K, Birbara C, Beutler A, Guzzo C, et al. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis*. 2005 Aug;64(8):1150-7.
- [73] Antoni CE, Kavanaugh A, Kirkham B, Tutuncu Z, Burmester GR, Schneider U, et al. Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: results from the infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT). *Arthritis Rheum*. 2005 Apr;52(4):1227-36.
- [74] Gladman DD, Inman RD, Cook RJ, Maksymowych WP, Braun J, Davis JC, et al. International spondyloarthritis interobserver reliability exercise--the INSPIRE study: II. Assessment of peripheral joints, enthesitis, and dactylitis. *J Rheumatol*. 2007 Aug;34(8):1740-5.
- [75] Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO, Nash P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis*. 2005 Mar;64 Suppl 2:ii14-7.
- [76] Fransen J, Antoni C, Mease PJ, Uter W, Kavanaugh A, Kalden JR, et al. Performance of response criteria for assessing peripheral arthritis in patients with psoriatic arthritis: analysis of data from randomised controlled trials of two tumour necrosis factor inhibitors. *Ann Rheum Dis*. 2006 Oct;65(10):1373-8.
- [77] Clegg DO, Reda DJ, Mejias E, Cannon GW, Weisman MH, Taylor T, et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of psoriatic arthritis. A Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arthritis Rheum*. 1996 Dec;39(12):2013-20.
- [78] Mease PJ, Goffe BS, Metz J, VanderStoep A, Finck B, Burge DJ. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. *Lancet*. 2000 Jul 29;356(9227):385-90.
- [79] Gratacos J, Collado A, Filella X, Sanmarti R, Canete J, Llena J, et al. Serum cytokines (IL-6, TNF-alpha, IL-1 beta and IFN-gamma) in ankylosing spondylitis: a close correlation between serum IL-6 and disease activity and severity. *Br J Rheumatol*. 1994 Oct;33(10):927-31.
- [80] Munoz-Villanueva MC, Munoz-Gomariz E, Escudero-Contreras A, Perez-Guijo V, Collantes-Estevez E. Biological and clinical markers of disease activity in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2003 Dec;30(12):2729-32.
- [81] Ryan LM, Carrera GF, Lightfoot RW, Jr., Hoffman RG, Kozin F. The radiographic diagnosis of sacroiliitis. A comparison of different views with computed tomograms of the sacroiliac joint. *Arthritis Rheum*. 1983 Jun;26(6):760-3.
- [82] Creemers MC, Franssen MJ, van't Hof MA, Gribnau FW, van de Putte LB, van Riel PL. Assessment of outcome in ankylosing spondylitis: an extended radiographic scoring system. *Ann Rheum Dis*. 2005 Jan;64(1):127-9.
- [83] MacKay K, Mack C, Brophy S, Calin A. The Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index (BASRI): a new, validated approach to disease assessment. *Arthritis Rheum*. 1998 Dec;41(12):2263-70.
- [84] van der Heijde D, Sharp J, Wassenberg S, Gladman DD. Psoriatic arthritis imaging: a review of scoring methods. *Ann Rheum Dis*. 2005 Mar;64 Suppl 2:ii61-4.
- [85] Rahman P, Gladman DD, Cook RJ, Zhou Y, Young G, Salonen D. Radiological assessment in psoriatic arthritis. *Br J Rheumatol*. 1998 Jul;37(7):760-5.
- [86] Lubrano E, Marchesoni A, Olivieri I, D'Angelo S, Spadaro A, Parsons WJ, et al. Psoriatic Arthritis Spondylitis Radiology Index: A Modified Index for Radiologic Assessment of Axial Involvement in Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol*. 2009 Mar 30.
- [87] Puhakka KB, Jurik AG, Schiottz-Christensen B, Hansen GV, Egund N, Christiansen JV, et al. Magnetic resonance imaging of sacroiliitis in early seronegative spondylarthropathy. Abnormalities correlated to clinical and laboratory findings. *Rheumatology (Oxford)*. 2004 Feb;43(2):234-7.

- [88] Martos JM, Carrasco JA, Cano A. Monitorización y valor pronóstico por resonancia magnética de los tratamientos biológicos en las espondiloartritis. *Reumatol Clin*. 2009;5(2):83-7.
- [89] Zochling J, Baraliakos X, Hermann KG, Braun J. Magnetic resonance imaging in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2007 Jul;19(4):346-52.
- [90] Marzo-Ortega H, McGonagle D, O'Connor P, Emery P. Efficacy of etanercept in the treatment of the enthesal pathology in resistant spondylarthropathy: a clinical and magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum*. 2001 Sep;44(9):2112-7.
- [91] McGonagle D, Khan MA, Marzo-Ortega H, O'Connor P, Gibbon W, Emery P. Enthesitis in spondyloarthropathy. *Curr Opin Rheumatol*. 1999 Jul;11(4):244-50.
- [92] Canoso JJ, Wohlgethan JR, Newberg AH, Goldsmith MR. Aspiration of the retrocalcaneal bursa. *Ann Rheum Dis*. 1984 Apr;43(2):308-12.
- [93] Appel H, Loddenkemper C, Grozdanovic Z, Ebhardt H, Dreimann M, Hempfing A, et al. Correlation of histopathological findings and magnetic resonance imaging in the spine of patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(5):R143.
- [94] Rudwaleit M, Jurik AG, Hermann KG, Landewe R, van der Heijde D, Baraliakos X, et al. Defining active sacroiliitis on magnetic resonance imaging (MRI) for classification of axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI group. *Ann Rheum Dis*. 2009 Oct;68(10):1520-7.
- [95] van der Heijde DM, Landewe RB, Hermann KG, Jurik AG, Maksymowych WP, Rudwaleit M, et al. 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 Oct;32(10):2042-7.
- [96] Gran JT, Skomsvoll JF. The outcome of ankylosing spondylitis: a study of 100 patients. *Br J Rheumatol*. 1997 Jul;36(7):766-71.
- [97] Carette S, Graham D, Little H, Rubenstein J, Rosen P. The natural disease course of ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 1983 Feb;26(2):186-90.
- [98] Zink A, Listing J, Klindworth C, Zeidler H. The national database of the German Collaborative Arthritis Centres: I. Structure, aims, and patients. *Ann Rheum Dis*. 2001 Mar;60(3):199-206.
- [99] Feldtkeller E. [Age at disease onset and delayed diagnosis of spondyloarthropathies]. *Z Rheumatol*. 1999 Feb;58(1):21-30.
- [100] Amor B, Santos RS, Nahal R, Listrat V, Dougados M. Predictive factors for the longterm outcome of spondyloarthropathies. *J Rheumatol*. 1994 Oct;21(10):1883-7.
- [101] Claudepierre P, Gueguen A, Ladjouze A, Hajjaj-Hassouni N, Sellami S, Amor B, et al. Predictive factors of severity of spondyloarthropathy in North Africa. *Br J Rheumatol*. 1995 Dec;34(12):1139-45.
- [102] Hamersma J, Cardon LR, Bradbury L, Brophy S, van der Horst-Bruinsma I, Calin A, et al. Is disease severity in ankylosing spondylitis genetically determined? *Arthritis Rheum*. 2001 Jun;44(6):1396-400.
- [103] Radford EP, Doll R, Smith PG. Mortality among patients with ankylosing spondylitis not given X-ray therapy. *N Engl J Med*. 1977 Sep 15;297(11):572-6.
- [104] Ward MM. Predictors of the progression of functional disability in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2002 Jul;29(7):1420-5.
- [105] Ward MM, Hendrey MR, Malley JD, Learch TJ, Davis JC, Jr., Reveille JD, et al. Clinical and immunogenetic prognostic factors for radiographic severity in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2009 Jul 15;61(7):859-66.
- [106] Lee W, Reveille JD, Davis JC, Jr., Learch TJ, Ward MM, Weisman MH. Are there gender differences in severity of ankylosing spondylitis? Results from the PSOAS cohort. *Ann Rheum Dis*. 2007 May;66(5):633-8.

- [107] 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 Jul;33(7):1001-6.
- [108] Ferraz MB, Quaresma MR, Aquino LR, Atra E, Tugwell P, Goldsmith CH. Reliability of pain scales in the assessment of literate and illiterate patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1990 Aug;17(8):1022-4.
- [109] Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol.* 1994 Dec;21(12):2286-91.
- [110] Ariza-Ariza R, Hernandez-Cruz B, Navarro-Sarabia F. La versión española del BASDAI es fiable y se correlaciona con la actividad de la enfermedad en pacientes con espondilitis anquilosante. *Rev Esp Reumatol.* 2004;31:372-8.
- [111] Calin A, Jones SD, Garrett SL, Kennedy LG. Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *Br J Rheumatol.* 1995 Aug;34(8):793-4.
- [112] Ariza-Ariza R, Hernandez-Cruz B, Navarro-Sarabia F. Physical function and health-related quality of life of Spanish patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2003 Aug 15;49(4):483-7.
- [113] Dougados M, Gueguen A, Nakache JP, Nguyen M, Mery C, Amor B. Evaluation of a functional index and an articular index in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 1988 Feb;15(2):302-7.
- [114] van der Heijde D, Landewe R, Feldtkeller E. Proposal of a linear definition of the Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI) and comparison with the 2-step and 10-step definitions. *Ann Rheum Dis.* 2008 Apr;67(4):489-93.
- [115] Jenkinson TR, Mallorie PA, Whitelock HC, Kennedy LG, Garrett SL, Calin A. Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). The Bath AS Metrology Index. *J Rheumatol.* 1994 Sep;21(9):1694-8.
- [116] Aaverns HL, Oxtoby J, Taylor HG, Jones PW, Dziedzic K, Dawes PT. Radiological outcome in ankylosing spondylitis: use of the Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score (SASSS). *Br J Rheumatol.* 1996 Apr;35(4):373-6.
- [117] MacKay 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 Dec;27(12):2866-72.
- [118] Mader R, Gladman DD, Long J, Gough J, Farewell VT. Does injectable gold retard radiologic evidence of joint damage in psoriatic arthritis? *Clin Invest Med.* 1995 Apr;18(2):139-43.
- [119] Abu-Shakra M, Gladman DD, Thorne JC, Long J, Gough J, Farewell VT. Longterm methotrexate therapy in psoriatic arthritis: clinical and radiological outcome. *J Rheumatol.* 1995 Feb;22(2):241-5.
- [120] Rahman P, Gladman DD, Cook RJ, Zhou Y, Young G. The use of sulfasalazine in psoriatic arthritis: a clinic experience. *J Rheumatol.* 1998 Oct;25(10):1957-61.
- [121] Lee JC, Gladman DD, Schentag CT, Cook RJ. The long-term use of azathioprine in patients with psoriatic arthritis. *J Clin Rheumatol.* 2001 Jun;7(3):160-5.
- [122] van der Heijde D. How to read radiographs according to the Sharp/van der Heijde method. *J Rheumatol.* 2000 Jan;27(1):261-3.
- [123] van der Heijde D, Kavanaugh A, Gladman DD, Antoni C, Krueger GG, Guzzo C, et al. Infliximab inhibits progression of radiographic damage in patients with active psoriatic arthritis through one year of treatment: Results from the induction and maintenance psoriatic arthritis clinical trial 2. *Arthritis Rheum.* 2007 Aug;56(8):2698-707.
- [124] Wassenberg S, Fischer-Kahle V, Herborn G, Rau R. A method to score radiographic change in psoriatic arthritis. *Z Rheumatol.* 2001 Jun;60(3):156-66.
- [125] Gandek B, Ware JE, Aaronson NK, Apolone G, Bjorner JB, Brazier JE, et al. Cross-validation of item selection and scoring for the SF-12 Health Survey in nine countries: results

from the IQOLA Project. International Quality of Life Assessment. *J Clin Epidemiol*. 1998 Nov;51(11):1171-8.

[126] Ariza-Ariza R, Hernandez-Cruz B, Lopez-Antequera G, Toyos FJ, Navarro-Sarabia F. Adaptación transcultural y validación de una versión en español de un instrumento específico para medir calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con espondilitis anquilosante: el ASQoL. *Reumatol Clin*. 2006;2(2):64-9.

[127] Healy PJ, Helliwell PS. Psoriatic arthritis quality of life instrument: an assessment of sensitivity and response to change. *J Rheumatol*. 2008 Jul;35(7):1359-61.

[128] McKenna SP, Doward LC, Whalley D, Tennant A, Emery P, Veale DJ. Development of the PsAQoL: a quality of life instrument specific to psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2004 Feb;63(2):162-9.

[129] Daltroy LH, Larson MG, Roberts NW, Liang MH. A modification of the Health Assessment Questionnaire for the spondyloarthropathies. *J Rheumatol*. 1990 Jul;17(7):946-50.

[130] Haywood KL, Garratt AM, Dziedzic K, Dawes PT. Patient centered assessment of ankylosing spondylitis-specific health related quality of life: evaluation of the Patient Generated Index. *J Rheumatol*. 2003 Apr;30(4):764-73.

[131] Abbott CA, Helliwell PS, Chamberlain MA. Functional assessment in ankylosing spondylitis: evaluation of a new self-administered questionnaire and correlation with anthropometric variables. *Br J Rheumatol*. 1994 Nov;33(11):1060-6.

[132] Bergfeldt L. HLA-B27-associated cardiac disease. *Ann Intern Med*. 1997 Oct 15;127(8 Pt 1):621-9.

[133] Bergfeldt L. HLA B27-associated rheumatic diseases with severe cardiac bradyarrhythmias. Clinical features and prevalence in 223 men with permanent pacemakers. *Am J Med*. 1983 Aug;75(2):210-5.

[134] Heeneman S, Daemen MJ. Cardiovascular risks in spondyloarthritides. *Curr Opin Rheumatol*. 2007 Jul;19(4):358-62.

[135] Tucker CR, Fowles RE, Calin A, Popp RL. Aortitis in ankylosing spondylitis: early detection of aortic root abnormalities with two dimensional echocardiography. *Am J Cardiol*. 1982 Mar;49(4):680-6.

[136] Boushea DK, Sundstrom WR. The pleuropulmonary manifestations of ankylosing spondylitis. *Semin Arthritis Rheum*. 1989 May;18(4):277-81.

[137] Fisher LR, Cawley MI, Holgate ST. Relation between chest expansion, pulmonary function, and exercise tolerance in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 1990 Nov;49(11):921-5.

[138] Sahin G, Calikoglu M, Ozge C, Incel N, Bicer A, Ulsabas B, et al. Respiratory muscle strength but not BASFI score relates to diminished chest expansion in ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 2004 Jun;23(3):199-202.

[139] Kiris A, Ozgocmen S, Kocakoc E, Ardicoglu O, Ogur E. Lung findings on high resolution CT in early ankylosing spondylitis. *Eur J Radiol*. 2003 Jul;47(1):71-6.

[140] Porile JL, Bakris GL, Garella S. Acute interstitial nephritis with glomerulopathy due to nonsteroidal anti-inflammatory agents: a review of its clinical spectrum and effects of steroid therapy. *J Clin Pharmacol*. 1990 May;30(5):468-75.

[141] Szalat A, Krasilnikov I, Bloch A, Meir K, Rubinger D, Mevorach D. Acute renal failure and interstitial nephritis in a patient treated with rofecoxib: case report and review of the literature. *Arthritis Rheum*. 2004 Aug 15;51(4):670-3.

[142] Ravnskov U. Glomerular, tubular and interstitial nephritis associated with non-steroidal antiinflammatory drugs. Evidence of a common mechanism. *Br J Clin Pharmacol*. 1999 Feb;47(2):203-10.

[143] Lai KN, Li PK, Hawkins B, Lai FM. IgA nephropathy associated with ankylosing spondylitis: occurrence in women as well as in men. *Ann Rheum Dis*. 1989 May;48(5):435-7.

[144] Montenegro V, Monteiro RC. Elevation of serum IgA in spondyloarthropathies and IgA nephropathy and its pathogenic role. *Curr Opin Rheumatol*. 1999 Jul;11(4):265-72.

- [145] Gratacos J, Orellana C, Sanmarti R, Sole M, Collado A, Gomez-Casanovas E, et al. Secondary amyloidosis in ankylosing spondylitis. A systematic survey of 137 patients using abdominal fat aspiration. *J Rheumatol*. 1997 May;24(5):912-5.
- [146] Tullous MW, Skerhut HE, Story JL, Brown WE, Jr., Eidelberg E, Dadsetan MR, et al. Cauda equina syndrome of long-standing ankylosing spondylitis. Case report and review of the literature. *J Neurosurg*. 1990 Sep;73(3):441-7.
- [147] Lan HH, Chen DY, Chen CC, Lan JL, Hsieh CW. Combination of transverse myelitis and arachnoiditis in cauda equina syndrome of long-standing ankylosing spondylitis: MRI features and its role in clinical management. *Clin Rheumatol*. 2007 Nov;26(11):1963-7.
- [148] Ramos-Remus C, Gomez-Vargas A, Guzman-Guzman JL, Jimenez-Gil F, Gamez-Nava JJ, Gonzalez-Lopez L, et al. Frequency of atlantoaxial subluxation and neurologic involvement in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 1995 Nov;22(11):2120-5.
- [149] Harding JR, McCall IW, Park WM, Jones BF. Fracture of the cervical spine in ankylosing spondylitis. *Br J Radiol*. 1985 Jan;58(685):3-7.
- [150] Gratacos J, Collado A, Pons F, Osaba M, Sanmarti R, Roque M, et al. Significant loss of bone mass in patients with early, active ankylosing spondylitis: a followup study. *Arthritis Rheum*. 1999 Nov;42(11):2319-24.
- [151] Borman P, Babaoglu S, Gur G, Bingol S, Bodur H. Bone mineral density and bone turnover in patients with psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol*. 2008 Apr;27(4):443-7.
- [152] Geusens P, Vosse D, van der Linden S. Osteoporosis and vertebral fractures in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2007 Jul;19(4):335-9.
- [153] Jacobs WB, Fehlings MG. Ankylosing spondylitis and spinal cord injury: origin, incidence, management, and avoidance. *Neurosurg Focus*. 2008;24(1):E12.
- [154] Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman KV, Gabriel SE. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum*. 2005 Mar;52(3):722-32.
- [155] del Rincon ID, Williams K, Stern MP, Freeman GL, Escalante A. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum*. 2001 Dec;44(12):2737-45.
- [156] Krishnan E, Lingala VB, Singh G. Declines in mortality from acute myocardial infarction in successive incidence and birth cohorts of patients with rheumatoid arthritis. *Circulation*. 2004 Sep 28;110(13):1774-9.
- [157] Peters MJ, van der Horst-Bruinsma IE, Dijkmans BA, Nurmohamed MT. Cardiovascular risk profile of patients with spondylarthropathies, particularly ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2004 Dec;34(3):585-92.
- [158] Han C, Robinson DW, Jr., Hackett MV, Paramore LC, Fraeman KH, Bala MV. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2006 Nov;33(11):2167-72.
- [159] Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Amigo-Diaz E, Dierssen T, Martin J, Gonzalez-Gay MA. High prevalence of subclinical atherosclerosis in psoriatic arthritis patients without clinically evident cardiovascular disease or classic atherosclerosis risk factors. *Arthritis Rheum*. 2007 Aug 15;57(6):1074-80.
- [160] Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Miranda-Fillooy JA, Amigo-Diaz E, Testa A, Garcia-Porrúa C, et al. Endothelial dysfunction in psoriatic arthritis patients without clinically evident cardiovascular disease or classic atherosclerosis risk factors. *Arthritis Rheum*. 2007 Mar 15;57(2):287-93.
- [161] Gladman DD. Mortality in psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2008 Sep-Oct;26(5 Suppl 51):S62-5.
- [162] Tam LS, Tomlinson B, Chu TT, Li M, Leung YY, Kwok LW, et al. Cardiovascular risk profile of patients with psoriatic arthritis compared to controls--the role of inflammation. *Rheumatology (Oxford)*. 2008 May;47(5):718-23.

- [163] Lewis SC, Langman MJ, Laporte JR, Matthews JN, Rawlins MD, Wiholm BE. Dose-response relationships between individual nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NNSAIDs) and serious upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis based on individual patient data. *Br J Clin Pharmacol*. 2002 Sep;54(3):320-6.
- [164] Zhang W, Jones A, Doherty M. Does paracetamol (acetaminophen) reduce the pain of osteoarthritis? A meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis*. 2004 Aug;63(8):901-7.
- [165] Batlle-Gualda E, Figueroa M, Ivorra J, Raber A. The efficacy and tolerability of aceclofenac in the treatment of patients with ankylosing spondylitis: a multicenter controlled clinical trial. Aceclofenac Indomethacin Study Group. *J Rheumatol*. 1996 Jul;23(7):1200-6.
- [166] Gossec L, van der Heijde D, Melian A, Krupa DA, James MK, Cavanaugh PF, et al. Efficacy of cyclo-oxygenase-2 inhibition by etoricoxib and naproxen on the axial manifestations of ankylosing spondylitis in the presence of peripheral arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005 Nov;64(11):1563-7.
- [167] Dougados M, Nguyen M, Caporal R, Legeais J, Bouxin-Sauzet A, Pellegrini-Guegnault B, et al. Ximoprofen in ankylosing spondylitis. A double blind placebo controlled dose ranging study. *Scand J Rheumatol*. 1994 1994;23(5):243-8.
- [168] Bird HA, Rhind VM, Pickup ME, Wright V. A comparative study of benoxaprofen and indomethacin in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol Suppl*. 1980;6:139-42.
- [169] Nahir AM, Scharf Y. A comparative study of diclofenac and sulindac in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Rehabil*. 1980 Aug;19(3):189-98.
- [170] Zeidler H, Kaltwasser JP, Leonard JP, Kohlmann T, Sigmund R, Degner F, et al. Prescription and tolerability of meloxicam in day-to-day practice: postmarketing observational cohort study of 13,307 patients in Germany. *J Clin Rheumatol*. 2002 Dec;8(6):305-15.
- [171] Miceli-Richard C, Dougados M. Tratamiento médico de la espondilitis anquilosante. En: Espondilitis anquilosante. Diagnóstico y tratamiento. In: Group TaF, ed. *Edición española*. Taylor and Francis Group 2006 ed: Edición española 2007:6.
- [172] Lussier A, de Medicis R. Correlation between ossification and inflammation using a rat experimental model. *J Rheumatol Suppl*. 1983 Dec;11:114-7.
- [173] Fransen M, Neal B. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for preventing heterotopic bone formation after hip arthroplasty. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004(3):CD001160.
- [174] Bori G, Hernández B, Gobbo M, Lanás A, Salazar M, Terán L, et al. Uso apropiado de los antiinflamatorios no esteroideos en reumatología: documento de consenso de la Sociedad Española de Reumatología y el Colegio Mexicano de Reumatología. *Reumatol Clin*. 2009;5:3-12.
- [175] Maugars Y, Mathis C, Berthelot JM, Charlier C, Prost A. Assessment of the efficacy of sacroiliac corticosteroid injections in spondylarthropathies: a double-blind study. *Br J Rheumatol*. 1996 Aug;35(8):767-70.
- [176] Luukkainen R, Nissila M, Asikainen E, Sanila M, Lehtinen K, Alanaatu A, et al. Periarticular corticosteroid treatment of the sacroiliac joint in patients with seronegative spondylarthropathy. *Clin Exp Rheumatol*. 1999 Jan-Feb;17(1):88-90.
- [177] Braun J, Bollow M, Seyrekbasan F, Haberle HJ, Eggens U, Mertz A, et al. Computed tomography guided corticosteroid injection of the sacroiliac joint in patients with spondyloarthropathy with sacroiliitis: clinical outcome and followup by dynamic magnetic resonance imaging. *J Rheumatol*. 1996 1996 Apr;23(4):659-64.
- [178] Hanly JG, Mitchell M, MacMillan L, Mosher D, Sutton E. Efficacy of sacroiliac corticosteroid injections in patients with inflammatory spondyloarthropathy: results of a 6 month controlled study. *J Rheumatol*. 2000 Mar;27(3):719-22.
- [179] Sanmarti R. Tratamiento médico de la espondilitis anquilosante. Antiinflamatorios no esteroideos y fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad. In: Panamericana M, ed. *Monografías SER (Espondiloartritis)* 2004.

- [180] Green M, Marzo-Ortega H, Wakefield RJ, Astin P, Proudman S, Conaghan PG, et al. Predictors of outcome in patients with oligoarthritis: results of a protocol of intraarticular corticosteroids to all clinically active joints. *Arthritis Rheum*. 2001 May;44(5):1177-83.
- [181] Ritchlin CT. Therapies for psoriatic enthesopathy. A systematic review. *J Rheumatol*. 2006 Jul;33(7):1435-8.
- [182] Lavie F, Pavy S, Dernis E, Goupille P, Cantagrel A, Tebib J, et al. Pharmacotherapy (excluding biotherapies) for ankylosing spondylitis: development of recommendations for clinical practice based on published evidence and expert opinion. *Joint Bone Spine*. 2007 Jul;74(4):346-52.
- [183] Cunnane G, Brophy DP, Gibney RG, FitzGerald O. Diagnosis and treatment of heel pain in chronic inflammatory arthritis using ultrasound. *Semin Arthritis Rheum*. 1996 Jun;25(6):383-9.
- [184] Creemers MC, van Riel PL, Franssen MJ, van de Putte LB, Gribnau FW. Second-line treatment in seronegative spondylarthropathies. *Semin Arthritis Rheum*. 1994 Oct;24(2):71-81.
- [185] Ejstrup L, Peters ND. Intravenous methylprednisolone pulse therapy in ankylosing spondylitis. *Dan Med Bull*. 1985 Aug;32(4):231-3.
- [186] Mintz G, Enriquez RD, Mercado U, Robles EJ, Jimenez FJ, Gutierrez G. Intravenous methylprednisolone pulse therapy in severe ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 1981 May;24(5):734-6.
- [187] Peters ND, Ejstrup L. Intravenous methylprednisolone pulse therapy in ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol*. 1992;21(3):134-8.
- [188] Richter MB, Woo P, Panayi GS, Trull A, Unger A, Shepherd P. The effects of intravenous pulse methylprednisolone on immunological and inflammatory processes in ankylosing spondylitis. *Clin Exp Immunol*. 1983 Jul;53(1):51-9.
- [189] Hoes JN, Jacobs JW, Boers M, Boumpas D, Buttgereit F, Caeyers N, et al. EULAR evidence-based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2007 Dec;66(12):1560-7.
- [190] 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.
- [191] 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.
- [192] Clegg DO, Reda DJ, Abdellatif M. Comparison of sulfasalazine and placebo for the treatment of axial and peripheral articular manifestations of the seronegative spondylarthropathies: a Department of Veterans Affairs cooperative study. *Arthritis Rheum*. 1999 Nov;42(11):2325-9.
- [193] Corkill MM, Jobanputra P, Gibson T, Macfarlane DG. A controlled trial of sulphasalazine treatment of chronic ankylosing spondylitis: failure to demonstrate a clinical effect. *Br J Rheumatol*. 1990 Feb;29(1):41-5.
- [194] Dougados M, Boumier P, Amor B. Sulphasalazine in ankylosing spondylitis: a double blind controlled study in 60 patients. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986 Oct 11;293(6552):911-4.
- [195] Dougados M, van der Linden S, Leirisalo-Repo M, Huitfeldt B, Juhlin R, Veys E, et al. Sulfasalazine in the treatment of spondylarthropathy. A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*. 1995 May;38(5):618-27.
- [196] Ferraz MB, Tugwell P, Goldsmith CH, Atra E. Meta-analysis of sulfasalazine in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 1990 Nov;17(11):1482-6.
- [197] Nissila M, Lehtinen K, Leirisalo-Repo M, Luukkainen R, Mutru O, Yli-Kerttula U. Sulfasalazine in the treatment of ankylosing spondylitis. A twenty-six-week, placebo-controlled clinical trial. *Arthritis Rheum*. 1988 Sep;31(9):1111-6.

- [198] Schmidt WA, Wierth S, Milleck D, Droste U, Gromnica-Ihle E. [Sulfasalazine in ankylosing spondylitis: a prospective, randomized, double-blind placebo-controlled study and comparison with other controlled studies]. *Z Rheumatol*. 2002 Apr;61(2):159-67.
- [199] Taylor HG, Beswick EJ, Dawes PT. Sulphasalazine in ankylosing spondylitis. A radiological, clinical and laboratory assessment. *Clin Rheumatol*. 1991 Mar;10(1):43-8.
- [200] Farr M, Kitas GD, Waterhouse L, Jubb R, Felix-Davies D, Bacon PA. Sulphasalazine in psoriatic arthritis: a double-blind placebo-controlled study. *Br J Rheumatol*. 1990 Feb;29(1):46-9.
- [201] Gupta AK, Grober JS, Hamilton TA, Ellis CN, Siegel MT, Voorhees JJ, et al. Sulfasalazine therapy for psoriatic arthritis: a double blind, placebo controlled trial. *J Rheumatol*. 1995 May;22(5):894-8.
- [202] Fraser SM, Hopkins R, Hunter JA, Neumann V, Capell HA, Bird HA. Sulphasalazine in the management of psoriatic arthritis. *Br J Rheumatol*. 1993 Oct;32(10):923-5.
- [203] Combe B, Goupille P, Kuntz JL, Tebib J, Liote F, Bregeon C. Sulphasalazine in psoriatic arthritis: a randomized, multicentre, placebo-controlled study. *Br J Rheumatol*. 1996 Jul;35(7):664-8.
- [204] Lehtinen A, Leirisalo-Repo M, Taavitsainen M. Persistence of enthesopathic changes in patients with spondylarthropathy during a 6-month follow-up. *Clin Exp Rheumatol*. 1995 Nov-Dec;13(6):733-6.
- [205] Clegg DO, Reda DJ, Weisman MH, Cush JJ, Vasey FB, Schumacher HR, Jr., et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of reactive arthritis (Reiter's syndrome). A Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arthritis Rheum*. 1996 Dec;39(12):2021-7.
- [206] Mielants H, Veys EM, Joos R. Sulphasalazine (Salazopyrin) in the treatment of enterogenic reactive synovitis and ankylosing spondylitis with peripheral arthritis. *Clin Rheumatol*. 1986 Jan;5(1):80-3.
- [207] Zwillich SH, Comer SS, Lee E, Erdman WA, Lipsky PE. Treatment of the seronegative spondyloarthropathies with sulfasalazine. *J Rheumatol Suppl*. 1988 Sep;16:33-9.
- [208] Trnavsky K, Peliskova Z, Vacha J. Sulphasalazine in the treatment of reactive arthritis. *Scand J Rheumatol*. 1987;17 (Suppl 67)(6):76-9.
- [209] Egsmose C, Hansen TM, Andersen LS, Beier JM, Christensen L, Ejstrup L, et al. Limited effect of sulphasalazine treatment in reactive arthritis. A randomised double blind placebo controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 1997 Jan;56(1):32-6.
- [210] Mielants H, Veys EM. HLA-B27 related arthritis and bowel inflammation. Part 1. Sulfasalazine (salazopyrin) in HLA-B27 related reactive arthritis. *J Rheumatol*. 1985 Apr;12(2):287-93.
- [211] 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.
- [212] 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.
- [213] Muñoz-Fernandez S, Hidalgo V, Fernandez-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.
- [214] Klotz U, Maier K, Fischer C, Heinkel K. Therapeutic efficacy of sulfasalazine and its metabolites in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. *N Engl J Med*. 1980 Dec 25;303(26):1499-502.
- [215] Nikfar S, Rahimi R, Rezaie A, Abdollahi M. A meta-analysis of the efficacy of sulfasalazine in comparison with 5-aminosalicylates in the induction of improvement and maintenance of remission in patients with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci*. 2009 Jun;54(6):1157-70.

- [216] Amos RS, Pullar T, Bax DE, Situnayake D, Capell HA, McConkey B. Sulphasalazine for rheumatoid arthritis: toxicity in 774 patients monitored for one to 11 years. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986 Aug 16;293(6544):420-3.
- [217] Williams HJ, Ward JR, Dahl SL, Clegg DO, Willkens RF, Oglesby T, et al. A controlled trial comparing sulfasalazine, gold sodium thiomalate, and placebo in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988 Jun;31(6):702-13.
- [218] Farr M, Scott DG, Bacon PA. Side effect profile of 200 patients with inflammatory arthritides treated with sulphasalazine. *Drugs*. 1986;32 Suppl 1:49-53.
- [219] Laasila K, Leirisalo-Repo M. Side effects of sulphasalazine in patients with rheumatic diseases or inflammatory bowel disease. *Scand J Rheumatol*. 1994;23(6):338-40.
- [220] Michel F, Navellou JC, Ferraud D, Toussirot E, Wendling D. DRESS syndrome in a patient on sulfasalazine for rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2005 Jan;72(1):82-5.
- [221] Vyse T, So AK. Sulphasalazine induced autoimmune syndrome. *Br J Rheumatol*. 1992 Feb;31(2):115-6.
- [222] Losek JD, Werlin SL. Sulfasalazine hepatotoxicity. *Am J Dis Child*. 1981 Nov;135(11):1070-2.
- [223] Boyer DL, Li BU, Fyda JN, Friedman RA. Sulfasalazine-induced hepatotoxicity in children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1989 May;8(4):528-32.
- [224] Marinos G, Riley J, Painter DM, McCaughan GW. Sulfasalazine-induced fulminant hepatic failure. *J Clin Gastroenterol*. 1992 Mar;14(2):132-5.
- [225] Peppercorn MA. Sulfasalazine. Pharmacology, clinical use, toxicity, and related new drug development. *Ann Intern Med*. 1984 Sep;101(3):377-86.
- [226] Guillemin F, Aussedat R, Guerci A, Lederlin P, Trechot P, Pourel J. Fatal agranulocytosis in sulfasalazine treated rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1989 Aug;16(8):1166-7.
- [227] Canvin JM, el-Gabalawy HS, Chalmers IM. Fatal agranulocytosis with sulfasalazine therapy in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1993 May;20(5):909-10.
- [228] Alegre de Miguel C, Santos C, Barceló M. Susceptibilidad de la población española a los efectos adversos por sulfasalazina: revisión sistemática. *Reumatol Clin*. 2008;4:132-5.
- [229] Chen J, Liu C, Lin J. Methotrexate for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(4):CD004524.
- [230] Altan L, Bingol U, Karakoc Y, Aydiner S, Yurtkuran M, Yurtkuran M. Clinical investigation of methotrexate in the treatment of ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol*. 2001;30(5):255-9.
- [231] Roychowdhury B, Bintley-Bagot S, Bulgen DY, Thompson RN, Tunn EJ, Moots RJ. Is methotrexate effective in ankylosing spondylitis? *Rheumatology (Oxford)*. 2002 Nov;41(11):1330-2.
- [232] Gonzalez-Lopez L, Garcia-Gonzalez A, Vazquez-Del-Mercado M, Munoz-Valle JF, Gamez-Nava JI. Efficacy of methotrexate in ankylosing spondylitis: a randomized, double blind, placebo controlled trial. *J Rheumatol*. 2004 Aug;31(8):1568-74.
- [233] 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.
- [234] 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.
- [235] 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.
- [236] Creemers MC, Franssen MJ, van de Putte LB, Gribnau FW, van Riel PL. Methotrexate in severe ankylosing spondylitis: an open study. *J Rheumatol*. 1995 Jun;22(6):1104-7.
- [237] Tchepeleva SN, Loukina GV, Sigidin YA. Assessment of sulphasalazine (SS) and methotrexate (MT) efficacy in treatment of ankylosing spondylitis (AS).(Preliminary data). *EULAR*. Prague 2001.

- [238] Queiro R, De Dios JR. Successful treatment with low-dose weekly methotrexate in a case of undifferentiated spondyloarthropathy coexisting with cutaneous polyarteritis nodosa. *Clin Rheumatol*. 2002 Aug;21(4):304-5.
- [239] Helliwell PS, Taylor WJ. Treatment of psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis with disease modifying drugs -- comparison of drugs and adverse reactions. *J Rheumatol*. 2008 Mar;35(3):472-6.
- [240] Black RL, O'Brien WM, Vanscott EJ, Auerbach R, Eisen AZ, Bunim JJ. Methotrexate Therapy in Psoriatic Arthritis; Double-Blind Study on 21 Patients. *JAMA*. 1964 Sep 7;189:743-7.
- [241] Willkens RF, Williams HJ, Ward JR, Egger MJ, Reading JC, Clements PJ, et al. Randomized, double-blind, placebo controlled trial of low-dose pulse methotrexate in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum*. 1984 Apr;27(4):376-81.
- [242] Espinoza LR, Zakraoui L, Espinoza CG, Gutierrez F, Jara LJ, Silveira LH, et al. Psoriatic arthritis: clinical response and side effects to methotrexate therapy. *J Rheumatol*. 1992 Jun;19(6):872-7.
- [243] Chandran V, Schentag CT, Gladman DD. Reappraisal of the effectiveness of methotrexate in psoriatic arthritis: results from a longitudinal observational cohort. *J Rheumatol*. 2008 Mar;35(3):469-71.
- [244] Palazzi C, Olivieri I, D'Amico E, Pennese E, Petricca A. Management of reactive arthritis. *Expert Opinion on Pharmacotherapy Vol 5(1)(pp 61-70)*, 2004.
- [245] Lally EV, Ho G, Jr. A review of methotrexate therapy in Reiter syndrome. *Semin Arthritis Rheum*. 1985 Nov;15(2):139-45.
- [246] Muñoz-Fernandez S, Garcia-Aparicio AM, Hidalgo MV, Platero M, Schlincker A, Bascones ML, et al. Methotrexate: an option for preventing the recurrence of acute anterior uveitis. *Eye*. 2008 Aug 8.
- [247] 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.
- [248] 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.
- [249] 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.
- [250] Ei-Matary W, Vandermeer B, Griffiths AM. Methotrexate for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(3):CD007560.
- [251] Kanik KS, Cash JM. Does methotrexate increase the risk of infection or malignancy? *Rheum Dis Clin North Am*. 1997 Nov;23(4):955-67.
- [252] Weinblatt ME, Fraser P. Elevated mean corpuscular volume as a predictor of hematologic toxicity due to methotrexate therapy. *Arthritis Rheum*. 1989 Dec;32(12):1592-6.
- [253] McKendry RJ. The remarkable spectrum of methotrexate toxicities. *Rheum Dis Clin North Am*. 1997 Nov;23(4):939-54.
- [254] O'Dell JR. Methotrexate use in rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 1997 Nov;23(4):779-96.
- [255] Rosenow EC, 3rd, Myers JL, Swensen SJ, Pisani RJ. Drug-induced pulmonary disease. An update. *Chest*. 1992 Jul;102(1):239-50.
- [256] Imokawa S, Colby TV, Leslie KO, Helmers RA. Methotrexate pneumonitis: review of the literature and histopathological findings in nine patients. *Eur Respir J*. 2000 Feb;15(2):373-81.
- [257] Songsiridej N, Furst DE. Methotrexate--the rapidly acting drug. *Baillieres Clin Rheumatol*. 1990 Dec;4(3):575-93.
- [258] West SG. Methotrexate hepatotoxicity. *Rheum Dis Clin North Am*. 1997 Nov;23(4):883-915.

- [259] Ortiz Z, Shea B, Suarez-Almazor ME, Moher D, Wells GA, Tugwell P. The efficacy of folic acid and folinic acid in reducing methotrexate gastrointestinal toxicity in rheumatoid arthritis. A metaanalysis of randomized controlled trials. *J Rheumatol*. 1998 Jan;25(1):36-43.
- [260] Goodman TA, Polisson RP. Methotrexate: adverse reactions and major toxicities. *Rheum Dis Clin North Am*. 1994 May;20(2):513-28.
- [261] Wollina U, Stander K, Barta U. Toxicity of methotrexate treatment in psoriasis and psoriatic arthritis--short- and long-term toxicity in 104 patients. *Clin Rheumatol*. 2001;20(6):406-10.
- [262] 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.
- [263] 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.
- [264] Zochling J, Brandt J, Braun J. The current concept of spondyloarthritis with special emphasis on undifferentiated spondyloarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2005 Dec;44(12):1483-91.
- [265] Kaltwasser JP, Nash P, Gladman D, Rosen CF, Behrens F, Jones P, et al. Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a multinational, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2004 Jun;50(6):1939-50.
- [266] Helliwell PS. Therapies for dactylitis in psoriatic arthritis. A systematic review. *J Rheumatol*. 2006 Jul;33(7):1439-41.
- [267] Liang GC, Walter G Barr WG. Long term follow-up of the use of leflunomide (LF) in recalcitrant psoriatic arthritis (PA) and psoriasis (PS). *Arthritis & Rheumatism*. 2001;44:S121.
- [268] Scarpa R, Manguso F, Oriente A, Peluso R, Oriente P. Leflunomide in psoriatic polyarthritis: an Italian pilot study. *Arthritis & Rheumatism*. 2001;44:S92.
- [269] Malesci D, Tirri R, Buono R, La Montagna G. Leflunomide in psoriatic arthritis: a retrospective study of discontinuation rate in daily clinical practice compared with methotrexate. *Clin Exp Rheumatol*. 2007 Nov-Dec;25(6):881-4.
- [270] van der Horst-Bruinsma IE, Clegg DO, Dijkmans BA. Treatment of ankylosing spondylitis with disease modifying antirheumatic drugs. *Clin Exp Rheumatol*. 2002 Nov-Dec;20(6 Suppl 28):S67-70.
- [271] Holtmann MH, Gerts AL, Weinman A, Galle PR, Neurath MF. Treatment of Crohn's disease with leflunomide as second-line immunosuppression : a phase 1 open-label trial on efficacy, tolerability and safety. *Dig Dis Sci*. 2008 Apr;53(4):1025-32.
- [272] Weinblatt ME, Kremer JM, Coblyn JS, Maier AL, Helfgott SM, Morrell M, et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of combination treatment with methotrexate and leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1999 Jul;42(7):1322-8.
- [273] Smolen JS, Kalden JR, Scott DL, Rozman B, Kvien TK, Larsen A, et al. Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomised, multicentre trial. European Leflunomide Study Group. *Lancet*. 1999 Jan 23;353(9149):259-66.
- [274] Strand V, Cohen S, Schiff M, Weaver A, Fleischmann R, Cannon G, et al. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. *Arch Intern Med*. 1999 Nov 22;159(21):2542-50.
- [275] Mladenovic V, Domljan Z, Rozman B, Jajic I, Mihajlovic D, Dordevic J, et al. Safety and effectiveness of leflunomide in the treatment of patients with active rheumatoid arthritis. Results of a randomized, placebo-controlled, phase II study. *Arthritis Rheum*. 1995 Nov;38(11):1595-603.

- [276] van Riel PL, Smolen JS, Emery P, Kalden JR, Dougados M, Strand CV, et al. Leflunomide: a manageable safety profile. *J Rheumatol Suppl.* 2004 Jun;71:21-4.
- [277] Geher P, Gomor B. Repeated cyclosporine therapy of peripheral arthritis associated with ankylosing spondylitis. *Med Sci Monit.* 2001 Jan-Feb;7(1):105-7.
- [278] Doyle DV, Huskisson EC, Greenwood A, Dacre JE. Psoriatic arthritis (PsA): a placebo-controlled study of treatment with cyclosporine A (CyA) and azathioprine (Aza). *Br J Rheumatol.* 1989;28(Suppl1):53.
- [279] Spadaro A, Riccieri V, Sili-Scavalli A, Sensi F, Taccari E, Zoppini A. Comparison of cyclosporin A and methotrexate in the treatment of psoriatic arthritis: a one-year prospective study. *Clin Exp Rheumatol.* 1995 Sep-Oct;13(5):589-93.
- [280] Salvarani C, Macchioni P, Olivieri I, Marchesoni A, Cutolo M, Ferraccioli G, et al. A comparison of cyclosporine, sulfasalazine, and symptomatic therapy in the treatment of psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 2001 2001 Oct;28(10):2274-82.
- [281] Fraser AD, van Kuijk AW, Westhovens R, Karim Z, Wakefield R, Gerards AH, et al. A randomised, double blind, placebo controlled, multicentre trial of combination therapy with methotrexate plus ciclosporin in patients with active psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2005 Jun;64(6):859-64.
- [282] Steinsson K, Jonsdottir I, Valdimarsson H. Cyclosporin A in psoriatic arthritis: an open study. *Ann Rheum Dis.* 1990 Aug;49(8):603-6.
- [283] D'Angelo S, Cutro MS, Lubrano E, Leccese P, Mennillo GA, Olivieri I. Combination therapy with cyclosporin and etanercept in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(Suppl II):524.
- [284] Kiyohara A, Takamori K, Niizuma N, Ogawa H. Successful treatment of severe recurrent Reiter's syndrome with cyclosporine. *J Am Acad Dermatol.* 1997 Mar;36(3 Pt 1):482-3.
- [285] Carroll GJ, Ma DT. Effective control of incomplete reactive arthritis with cyclosporin. *Rheumatology (Oxford).* 2001 Aug;40(8):945-7.
- [286] 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.
- [287] Brynskov J, Freund L, Norby Rasmussen S, Lauritsen K, Schaffalitzky de Muckadell O, Williams CN, et al. Final report on a placebo-controlled, double-blind, randomized, multicentre trial of cyclosporin treatment in active chronic Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol.* 1991 Jul;26(7):689-95.
- [288] Feutren G, von Graffenried B. Pharmacology of cyclosporin A (Sandimmun) and clinical experience in inflammatory bowel diseases. *Schweiz Med Wochenschr.* 1991 May 18;121(20):748-53.
- [289] Shibolet O, Regushevskaya E, Brezis M, Soares-Weiser K. Cyclosporine A for induction of remission in severe ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005(1):CD004277.
- [290] Cush JJ. Biological drug use: US perspectives on indications and monitoring. *Ann Rheum Dis.* 2005 Nov;64 Suppl 4:iv18-23.
- [291] Wijdicks EF, Wiesner RH, Krom RA. Neurotoxicity in liver transplant recipients with cyclosporine immunosuppression. *Neurology.* 1995 Nov;45(11):1962-4.
- [292] Burdmann EA, Andoh TF, Yu L, Bennett WM. Cyclosporine nephrotoxicity. *Semin Nephrol.* 2003 Sep;23(5):465-76.
- [293] de Mattos AM, Olyaei AJ, Bennett WM. Nephrotoxicity of immunosuppressive drugs: long-term consequences and challenges for the future. *Am J Kidney Dis.* 2000 Feb;35(2):333-46.
- [294] Kahan BD. The impact of cyclosporine on the practice of renal transplantation. *Transplant Proc.* 1989 Jun;21(3 Suppl 1):63-9.
- [295] Kahan BD. Clinical problems in cyclosporine dosing with reference to clinical pharmacology: case histories and discussion. *Transplant Proc.* 1989 Jun;21(3 Suppl 1):16-40.

- [296] Lamas S. Cellular mechanisms of vascular injury mediated by calcineurin inhibitors. *Kidney Int.* 2005 Aug;68(2):898-907.
- [297] Feutren G, Mihatsch MJ. Risk factors for cyclosporine-induced nephropathy in patients with autoimmune diseases. *International Kidney Biopsy Registry of Cyclosporine in Autoimmune Diseases. N Engl J Med.* 1992 Jun 18;326(25):1654-60.
- [298] Cush JJ, Tugwell P, Weinblatt M, Yocum D. US consensus guidelines for the use of cyclosporin A in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1999 May;26(5):1176-86.
- [299] 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.
- [300] Durez P, Horsmans Y. Dramatic response after an intravenous loading dose of azathioprine in one case of severe and refractory ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford).* 2000 Feb;39(2):182-4.
- [301] Levy J, Paulus HE, Barnett EV, Sokoloff M, Bangert R, Pearson CM. A double-blind controlled evaluation of azathioprine treatment in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Arthritis & Rheumatism.* 1972;15(1):116-7.
- [302] Calin A. A placebo controlled, crossover study of azathioprine in Reiter's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 1986 Aug;45(8):653-5.
- [303] 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.
- [304] Grasedyck K, Schattenkirchner M, Bandilla K. [The treatment of ankylosing spondylitis with auranofin (Ridaura)]. *Z Rheumatol.* 1990 Mar-Apr;49(2):98-9.
- [305] Carette S, Calin A, McCafferty JP, Wallin BA. A double-blind placebo-controlled study of auranofin in patients with psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum.* 1989 Feb;32(2):158-65.
- [306] Palit J, Hill J, Capell HA, Carey J, Daunt SO, Cawley MI, et al. A multicentre double-blind comparison of auranofin, intramuscular gold thiomalate and placebo in patients with psoriatic arthritis. *Br J Rheumatol.* 1990 Aug;29(4):280-3.
- [307] Dorwart BB, Gall EP, Schumacher HR, Krauser RE. Chrysotherapy in psoriatic arthritis. Efficacy and toxicity compared to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1978 Jun;21(5):513-5.
- [308] Gomez-Vaquero C, Rodriguez-Moreno J, Ros S, Marcos R, Fiter J, Roig-Escofet D. Termination of disease-modifying drugs in psoriatic arthritis: study of 109 courses of treatment. *Br J Rheumatol.* 1996 Jun;35(6):564-7.
- [309] Dequeker J, Gevers G. An open study on the efficacy and safety of auranofin in treating psoriatic arthritis. *Scand J Rheumatol Suppl.* 1986;63:85-95.
- [310] Dequeker J, Verdickt W, Gevers G, Vanschoubroek K. Longterm experience with oral gold in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol.* 1984 Mar;3 Suppl 1:67-74.
- [311] Lacaille D, Stein HB, Raboud J, Klinkhoff AV. Longterm therapy of psoriatic arthritis: intramuscular gold or methotrexate? *J Rheumatol.* 2000 Aug;27(8):1922-7.
- [312] Jones G, Crotty M, Brooks P. Interventions for psoriatic arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000 2000(3):CD000212.
- [313] Ravindran V, Scott DL, Choy EH. A systematic review and meta-analysis of efficacy and toxicity of disease modifying anti-rheumatic drugs and biological agents for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2008 Jun;67(6):855-9.
- [314] Steven MM, Morrison M, Sturrock RD. Penicillamine in ankylosing spondylitis: a double blind placebo controlled trial. *J Rheumatol.* 1985 Aug;12(4):735-7.
- [315] Bird HA, Dixon AS. Failure of D-penicillamine to affect peripheral joint involvement in ankylosing spondylitis or HLA B27-associated arthropathy. *Ann Rheum Dis.* 1977 Jun;36(3):289.
- [316] Jaffe IA. Penicillamine in seronegative polyarthritis. *Ann Rheum Dis.* 1977 Dec;36(6):593-4.
- [317] 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.

- [318] Price R, Gibson T. D-penicillamine and psoriatic arthropathy. *Br J Rheumatol*. 1986 May;25(2):228.
- [319] 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.
- [320] Fricke R, Petersen D. [Treatment of ankylosing spondylitis with cyclophosphamide and azathioprine]. *Verh Dtsch Ges Rheumatol*. 1969;1:189-95.
- [321] Fricke R, Petersen D. [Long-term therapy of ankylosing spondylitis using cytostatics]. *Verh Dtsch Ges Inn Med*. 1969;75:938-41.
- [322] Barta Z, Toth L, Zeher M. Pulse cyclophosphamide therapy for inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2006 Feb 28;12(8):1278-80.
- [323] Schmidt C, Wittig BM, Moser C, Zeitz M, Stallmach A. Cyclophosphamide pulse therapy followed by azathioprine or methotrexate induces long-term remission in patients with steroid-refractory Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006 Jul 15;24(2):343-50.
- [324] Granier S, Waxman J. A case of ankylosing spondylitis treated with hydroxychloroquine. *J Clin Rheumatol*. 1995 Apr;1(2):136.
- [325] Gladman DD, Blake R, Brubacher B, Farewell VT. Chloroquine therapy in psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 1992 Nov;19(11):1724-6.
- [326] Giordano M. [Long-term prophylaxis of recurring spondylitic iridocyclitis with antimalarials and non-steroidal antiphlogistics]. *Z Rheumatol*. 1982 1982 May-Jun;41(3):105-6.
- [327] Pennanen N, Lapinjoki S, Urtti A, Monkkonen J. Effect of liposomal and free bisphosphonates on the IL-1 beta, IL-6 and TNF alpha secretion from RAW 264 cells in vitro. *Pharm Res*. 1995 Jun;12(6):916-22.
- [328] Sims NA, Green JR, Glatt M, Schlicht S, Martin TJ, Gillespie MT, et al. Targeting osteoclasts with zoledronic acid prevents bone destruction in collagen-induced arthritis. *Arthritis Rheum*. 2004 Jul;50(7):2338-46.
- [329] Bembi B, Parma A, Bottega M, Ceschel S, Zanatta M, Martini C, et al. Intravenous pamidronate treatment in osteogenesis imperfecta. *J Pediatr*. 1997 Oct;131(4):622-5.
- [330] Stokkers PC, Deley M, Van Der Spek M, Verberne HJ, Van Deventer SJ, Hommes DW. Intravenous pamidronate in combination with calcium and vitamin D: highly effective in the treatment of low bone mineral density in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 2006 Feb;41(2):200-4.
- [331] Morabito N, Gaudio A, Lasco A, Vergara C, Tallarida F, Crisafulli G, et al. Three-year effectiveness of intravenous pamidronate versus pamidronate plus slow-release sodium fluoride for postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2003 Jul;14(6):500-6.
- [332] Redlich K, Hayer S, Maier A, Dunstan CR, Tohidast-Akrad M, Lang S, et al. Tumor necrosis factor alpha-mediated joint destruction is inhibited by targeting osteoclasts with osteoprotegerin. *Arthritis Rheum*. 2002 Mar;46(3):785-92.
- [333] Toussiroot E, Dumoulin G, Nguyen N, Huédé GL, Wendling D. Changes in bone cell enzymatic activities in ankylosing spondylitis and relationship with the inflammatory process. *Arthritis Rheum* 2006;54(Suppl):S466.
- [334] Braun J, Baraliakos X, Zelder C, Seemeyer C, R Gay, H Boehm, et al. Clinical and histopathological findings in patients with ankylosing spondylitis before and after surgical treatment for axis correction and erection of the spine. *Arthritis Rheum* 2006;54(Suppl):S466.
- [335] Haibel H, Braun J, Maksymowych WP. Bisphosphonates--targeting bone in the treatment of spondyloarthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2002 Nov-Dec;20(6 Suppl 28):S162-6.
- [336] Maksymowych WP, Jhangri GS, Fitzgerald AA, LeClercq S, Chiu P, Yan A, et al. A six-month 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 Mar;46(3):766-73.

- [337] Maksymowych WP, Jhangri GS, Leclercq S, Skeith K, Yan A, Russell AS. An open study of pamidronate in the treatment of refractory ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 1998 Apr;25(4):714-7.
- [338] Maksymowych WP, Lambert R, Jhangri GS, Leclercq S, Chiu P, Wong B, et al. Clinical and radiological amelioration of refractory peripheral spondyloarthritis by pulse intravenous pamidronate therapy. *J Rheumatol*. 2001 Jan;28(1):144-55.
- [339] Haibel H, Brandt J, Rudwaleit M, Soerensen H, Sieper J, Braun J. Treatment of active ankylosing spondylitis with pamidronate. *Rheumatology (Oxford)*. 2003 Aug;42(8):1018-20.
- [340] 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.
- [341] Toussirot E, Le Huede G, Lohse A, Cedoz JP, Wendling D. Transient efficacy of pulse pamidronate treatment in active spondylarthropathies: an open study of 35 cases. *Clin Exp Rheumatol*. 2006 May-Jun;24(3):348.
- [342] García-Poma A, Montero-Jauregui M, Terrazas H, Miraval T, Becerra F, Segami MI. Pamidronato endovenoso en espondilitis anquilosante refractaria a antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y sulfasalazina. *Anales de la Facultad de Medicina Universidad Nacional Mayor de San Marcos*. 2007:55-60.
- [343] Toussirot E, Wendling D. Antiinflammatory treatment with bisphosphonates in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2007 Jul;19(4):340-5.
- [344] Akerkar SM, Bichile LS. Pamidronate--a promising new candidate for the management of spondyloarthropathy. *Indian J Med Sci*. 2005 Apr;59(4):165-70.
- [345] Buckler HM, Mercer SJ, Davison CE, Hollis S, Richardson PC, Anderson DG. Evaluation of adverse experiences related to pamidronate infusion in Paget's disease of bone. *Ann Rheum Dis*. 1998 Sep;57(9):572.
- [346] Conte PF, Latreille J, Mauriac L, Calabresi F, Santos R, Campos D, et al. Delay in progression of bone metastases in breast cancer patients treated with intravenous pamidronate: results from a multinational randomized controlled trial. The Aredia Multinational Cooperative Group. *J Clin Oncol*. 1996 Sep;14(9):2552-9.
- [347] Schweitzer DH, Oostendorp-van de Ruit M, Van der Pluijm G, Lowik CW, Papapoulos SE. Interleukin-6 and the acute phase response during treatment of patients with Paget's disease with the nitrogen-containing bisphosphonate dimethylaminohydroxypropylidene bisphosphonate. *J Bone Miner Res*. 1995 Jun;10(6):956-62.
- [348] Edwards BJ, Hellstein JW, Jacobsen PL, Kaltman S, Mariotti A, Migliorati CA. Updated recommendations for managing the care of patients receiving oral bisphosphonate therapy: an advisory statement from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *J Am Dent Assoc*. 2008 Dec;139(12):1674-7.
- [349] Koc S, Leisenring W, Flowers ME, Anasetti C, Deeg HJ, Nash RA, et al. Thalidomide for treatment of patients with chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2000 Dec 1;96(12):3995-6.
- [350] Hamuryudan V, Mat C, Saip S, Ozyazgan Y, Siva A, Yurdakul S, et al. Thalidomide in the treatment of the mucocutaneous lesions of the Behcet syndrome. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 1998 Mar 15;128(6):443-50.
- [351] Revuz J, Guillaume JC, Janier M, Hans P, Marchand C, Souteyrand P, et al. Crossover study of thalidomide vs placebo in severe recurrent aphthous stomatitis. *Arch Dermatol*. 1990 Jul;126(7):923-7.
- [352] Jenkins JS, Powell RJ, Allen BR, Littlewood SM, Maurice PD, Smith NJ. Thalidomide in severe orogenital ulceration. *Lancet*. 1984 Dec 22;2(8417-8418):1424-6.
- [353] Reyes-Teran G, Sierra-Madero JG, Martinez del Cerro V, Arroyo-Figueroa H, Pasquetti A, Calva JJ, et al. Effects of thalidomide on HIV-associated wasting syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *AIDS*. 1996 Nov;10(13):1501-7.
- [354] Klausner JD, Freedman VH, Kaplan G. Thalidomide as an anti-TNF-alpha inhibitor: implications for clinical use. *Clin Immunol Immunopathol*. 1996 Dec;81(3):219-23.

- [355] Haslett PA, Corral LG, Albert M, Kaplan G. Thalidomide costimulates primary human T lymphocytes, preferentially inducing proliferation, cytokine production, and cytotoxic responses in the CD8+ subset. *J Exp Med*. 1998 Jun 1;187(11):1885-92.
- [356] D'Amato RJ, Loughnan MS, Flynn E, Folkman J. Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994 Apr 26;91(9):4082-5.
- [357] Keifer JA, Guttridge DC, Ashburner BP, Baldwin AS, Jr. Inhibition of NF-kappa B activity by thalidomide through suppression of IkappaB kinase activity. *J Biol Chem*. 2001 Jun 22;276(25):22382-7.
- [358] Breban M, Dougados M. The efficacy of thalidomide in severe refractory seronegative spondyloarthritis: Comment on the letter by Breban et al. *Arthritis Rheum* 2001;44(10):2457-8.
- [359] Huang F, Gu J, Zhao W, Zhu J, Zhang J, Yu DT. One-year open-label trial of thalidomide in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2002 Jun 15;47(3):249-54.
- [360] Breban M, Gombert B, Amor B, Dougados M. Efficacy of thalidomide in the treatment of refractory ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 1999 Mar;42(3):580-1.
- [361] Lee L, Lawford R, McNeil HP. The efficacy of thalidomide in severe refractory seronegative spondylarthritis: comment on the letter by Breban et al. *Arthritis Rheum*. 2001 Oct;44(10):2456-8.
- [362] Bollow M, Fischer T, Reissauer H, Backhaus M, Sieper J, Hamm B, et al. Quantitative analyses of sacroiliac biopsies in spondyloarthropathies: T cells and macrophages predominate in early and active sacroiliitis- cellularity correlates with the degree of enhancement detected by magnetic resonance imaging. *Ann Rheum Dis*. 2000 Feb;59(2):135-40.
- [363] Braun J, Bollow M, Neure L, Seipelt E, Seyrekbasan F, Herbst H, et al. Use of immunohistologic and in situ hybridization techniques in the examination of sacroiliac joint biopsy specimens from patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 1995 Apr;38(4):499-505.
- [364] Braun J, Sieper J. The sacroiliac joint in the spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol*. 1996 Jul;8(4):275-87.
- [365] Canete JD, Llena J, Collado A, Sanmarti R, Gaya A, Gratacos J, et al. Comparative cytokine gene expression in synovial tissue of early rheumatoid arthritis and seronegative spondyloarthropathies. *Br J Rheumatol*. 1997 Jan;36(1):38-42.
- [366] Partsch G, Steiner G, Leeb BF, Dunky A, Broll H, Smolen JS. Highly increased levels of tumor necrosis factor-alpha and other proinflammatory cytokines in psoriatic arthritis synovial fluid. *J Rheumatol*. 1997 Mar;24(3):518-23.
- [367] Grom AA, Murray KJ, Luyrink L, Emery H, Passo MH, Glass DN, et al. Patterns of expression of tumor necrosis factor alpha, tumor necrosis factor beta, and their receptors in synovia of patients with juvenile rheumatoid arthritis and juvenile spondylarthritis. *Arthritis Rheum*. 1996 Oct;39(10):1703-10.
- [368] Partsch G, Wagner E, Leeb BF, Broll H, Dunky A, Smolen JS. T cell derived cytokines in psoriatic arthritis synovial fluids. *Ann Rheum Dis*. 1998 Nov;57(11):691-3.
- [369] Toussirot E, Lafforgue P, Boucraut J, Despieds P, Schiano A, Bernard D, et al. Serum levels of interleukin 1-beta, tumor necrosis factor-alpha, soluble interleukin 2 receptor and soluble CD8 in seronegative spondylarthritis. *Rheumatol Int*. 1994;13(5):175-80.
- [370] Laloux L, Voisin MC, Allain J, Martin N, Kerboull L, Chevalier X, et al. Immunohistological study of entheses in spondyloarthropathies: comparison in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2001 Apr;60(4):316-21.
- [371] Muche B, Bollow M, Francois RJ, Sieper J, Hamm B, Braun J. Anatomic structures involved in early- and late-stage sacroiliitis in spondylarthritis: a detailed analysis by contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum*. 2003 May;48(5):1374-84.
- [372] Heiberg MS, Nordvag BY, Mikkelsen K, Rodevand E, Kaufmann C, Mowinckel P, et al. The comparative effectiveness of tumor necrosis factor-blocking agents in patients with

- rheumatoid arthritis and patients with ankylosing spondylitis: a six-month, longitudinal, observational, multicenter study. *Arthritis Rheum.* 2005 Aug;52(8):2506-12.
- [373] Gossec L, Le Henanff A, Breban M, Vignon E, Claudepierre P, Devauchelle V, et al. Continuation of treatment with infliximab in ankylosing spondylitis: 2-yr open follow-up. *Rheumatology (Oxford).* 2006 Jul;45(7):859-62.
- [374] Calin A, Dijkmans BA, Emery P, Hakala M, Kalden J, Leirisalo-Repo M, et al. Outcomes of a multicentre randomised clinical trial of etanercept to treat ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2004 Dec;63(12):1594-600.
- [375] van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, Sieper J, Dijkmans BA, Braun J, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2006 Jul;54(7):2136-46.
- [376] Maksymowych WP, Rahman P, Shojania K, Olszynski WP, Thomson GT, Ballal S, et al. Beneficial effects of adalimumab on biomarkers reflecting structural damage in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2008 Oct;35(10):2030-7.
- [377] Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, Ruderman EM, Steinfeld SD, Choy EH, et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005 Oct;52(10):3279-89.
- [378] Brandt J, Haibel H, Reddig J, Sieper J, Braun J. Successful short term treatment of severe undifferentiated spondyloarthropathy with the anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody infliximab. *J Rheumatol.* 2002 Jan;29(1):118-22.
- [379] Biester S, Deuter C, Michels H, Haefner R, Kuemmerle-Deschner J, Doycheva D, et al. Adalimumab in the therapy of uveitis in childhood. *Br J Ophthalmol.* 2007 Mar;91(3):319-24.
- [380] Carmona L, Gomez-Reino JJ. Survival of TNF antagonists in spondylarthritis is better than in rheumatoid arthritis. Data from the Spanish registry BIOBADASER. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(3):R72.
- [381] Venetsanopoulou AI, Voulgari PV, Alamanos Y, Papadopoulos CG, Markatseli TE, Drosos AA. Persistent clinical response of infliximab treatment, over a 4-year period in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* 2007 Aug;27(10):935-9.
- [382] 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.
- [383] Fernandez-Nebro A, Tomero E, Ortiz-Santamaria V, Castro MC, Olive A, de Haro M, et al. Treatment of rheumatic inflammatory disease in 25 patients with secondary amyloidosis using tumor necrosis factor alpha antagonists. *Am J Med.* 2005 May;118(5):552-6.
- [384] Hatemi G, Tascilar K, Yurdakul S, Ozdogan H. Tumor necrosis factor alpha antagonists in the treatment of secondary amyloidosis. *Arthritis & Rheumatism.* 2008;58 (Suppl 9):S475.
- [385] Lange U, Teichmann J, Muller-Ladner U, Strunk J. Increase in bone mineral density of patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha antibody: a prospective open-label pilot study. *Rheumatology (Oxford).* 2005 Dec;44(12):1546-8.
- [386] Baraliakos X, Listing J, Brandt J, Zink A, Alten R, Burmester G, et al. Clinical response to discontinuation of anti-TNF therapy in patients with ankylosing spondylitis after 3 years of continuous treatment with infliximab. *Arthritis Res Ther.* 2005;7(3):R439-44.
- [387] Brandt J, Khariouzov A, Listing J, Haibel H, Sorensen H, Grassnickel L, et al. Six-month results of a double-blind, placebo-controlled trial of etanercept treatment in patients with active ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2003 2003 Jun;48(6):1667-75.
- [388] Brandt J, Listing J, Haibel H, Sorensen H, Schwebig A, Rudwaleit M, et al. Long-term efficacy and safety of etanercept after readministration in patients with active ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford).* 2005 Mar;44(3):342-8.
- [389] Baraliakos X, Listing J, Rudwaleit M, Brandt J, Sieper J, Braun J. Radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis after 2 years of treatment with the tumour necrosis factor alpha antibody infliximab. *Ann Rheum Dis.* 2005 Oct;64(10):1462-6.

- [390] Haibel H, Rudwaleit M, Listing J, Heldmann F, Wong RL, Kupper H, et al. Efficacy of adalimumab in the treatment of axial spondylarthritis without radiographically defined sacroiliitis: results of a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial followed by an open-label extension up to week fifty-two. *Arthritis Rheum.* 2008 Jul;58(7):1981-91.
- [391] Rudwaleit M, Claudepierre P, Wordsworth P, Cortina EL, Sieper J, Kron M, et al. Effectiveness, safety, and predictors of good clinical response in 1250 patients treated with adalimumab for active ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2009 Apr;36(4):801-8.
- [392] van der Heijde D, Pangan AL, Schiff MH, Braun J, Borofsky M, Torre J, et al. Adalimumab effectively reduces the signs and symptoms of active ankylosing spondylitis in patients with total spinal ankylosis. *Ann Rheum Dis.* 2008 Sep;67(9):1218-21.
- [393] Rudwaleit M, Olivieri I, Boki KA, Griep EN, Jarvinen P, Wong RL, et al. Adalimumab is effective and well tolerated in treating patients with ankylosing spondylitis who have advanced spinal fusion. *Rheumatology (Oxford).* 2009 May;48(5):551-7.
- [394] Seitz M, Wirthmuller U, Moller B, Villiger PM. The -308 tumour necrosis factor-alpha gene polymorphism predicts therapeutic response to TNFalpha-blockers in rheumatoid arthritis and spondyloarthritis patients. *Rheumatology (Oxford).* 2007 Jan;46(1):93-6.
- [395] van der Heijde D, Landewe R, Baraliakos X, Houben H, van Tubergen A, Williamson P, et al. Radiographic findings following two years of infliximab therapy in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2008 Oct;58(10):3063-70.
- [396] van der Heijde D, Landewe R, Einstein S, Ory P, Vosse D, Ni L, et al. Radiographic progression of ankylosing spondylitis after up to two years of treatment with etanercept. *Arthritis Rheum.* 2008 May;58(5):1324-31.
- [397] Baraliakos X, Listing J, Brandt J, Haibel H, Rudwaleit M, Sieper J, et al. Radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis after 4 yrs of treatment with the anti-TNF-alpha antibody infliximab. *Rheumatology (Oxford).* 2007 Sep;46(9):1450-3.
- [398] Francois RJ, Neure L, Sieper J, Braun J. Immunohistological examination of open sacroiliac biopsies of patients with ankylosing spondylitis: detection of tumour necrosis factor alpha in two patients with early disease and transforming growth factor beta in three more advanced cases. *Ann Rheum Dis.* 2006 Jun;65(6):713-20.
- [399] Galor A, Perez VL, Hammel JP, Lowder CY. Differential effectiveness of etanercept and infliximab in the treatment of ocular inflammation. *Ophthalmology.* 2006 Dec;113(12):2317-23.
- [400] Baeten D, Kruithof E, Van den Bosch F, Van den Bossche N, Herssens A, Mielants H, et al. Systematic safety follow up in a cohort of 107 patients with spondyloarthropathy treated with infliximab: a new perspective on the role of host defence in the pathogenesis of the disease? *Ann Rheum Dis.* 2003 Sep;62(9):829-34.
- [401] McLeod C, Bagust A, Boland A, Dagenais P, Dickson R, Dundar Y, et al. Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2007 Aug;11(28):1-158, iii-iv.
- [402] Van den Bosch F, Kruithof E, Baeten D, De Keyser F, Mielants H, Veys EM. Effects of a loading dose regimen of three infusions of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha (infliximab) in spondyloarthropathy: an open pilot study. *Ann Rheum Dis.* 2000 Jun;59(6):428-33.
- [403] Van Den Bosch F, Kruithof E, Baeten D, Herssens A, de Keyser F, Mielants H, et al. Randomized double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha (infliximab) versus placebo in active spondylarthropathy. *Arthritis Rheum.* 2002 Mar;46(3):755-65.
- [404] Haibel H, Niewerth M, Brandt J, Rudwaleit M, Listing J, Sieper J, et al. [Measurement of quality of life in patients with active ankylosing spondylitis being treated with infliximab-a comparison of SF-36 and SF-12]. *Z Rheumatol.* 2004 Oct;63(5):393-401.

- [405] van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, Sieper J, DeWoody K, Williamson P, et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum.* 2005 Feb;52(2):582-91.
- [406] Visvanathan S, van der Heijde D, Deodhar A, Wagner C, Baker DG, Han J, et al. Effects of infliximab on markers of inflammation and bone turnover and associations with bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2009 Feb;68(2):175-82.
- [407] Braun J, Baraliakos X, Golder W, Brandt J, Rudwaleit M, Listing J, et al. Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis, before and after successful therapy with infliximab: evaluation of a new scoring system. *Arthritis Rheum.* 2003 Apr;48(4):1126-36.
- [408] Barkham N, Keen H, Coates L, O'Connor P, Hensor E, Fraser A, et al. A Randomised Controlled Trial of Infliximab shows clinical and MRI efficacy in patients with HLA B27 positive very early ankylosing spondylitis. *Arthritis & Rheumatism.* 2007;56 (Suppl 9).
- [409] Braun J, Landewe R, Hermann KG, Han J, Yan S, Williamson P, et al. Major reduction in spinal inflammation in patients with ankylosing spondylitis after treatment with infliximab: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum.* 2006 May;54(5):1646-52.
- [410] Marzo-Ortega H, McGonagle D, Jarrett S, Haugeberg G, Hensor E, O'Connor P, et al. Infliximab in combination with methotrexate in active ankylosing spondylitis: a clinical and imaging study. *Ann Rheum Dis.* 2005 Nov;64(11):1568-75.
- [411] Rudwaleit M, Listing J, Brandt J, Braun J, Sieper J. Prediction of a major clinical response (BASDAI 50) to tumour necrosis factor alpha blockers in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2004 Jun;63(6):665-70.
- [412] Visvanathan S, Wagner C, Marini JC, Baker D, Gathany T, Han J, et al. Inflammatory biomarkers, disease activity and spinal disease measures in patients with ankylosing spondylitis after treatment with infliximab. *Ann Rheum Dis.* 2008 Apr;67(4):511-7.
- [413] van der Heijde D, Han C, DeVlam K, Burmester G, van den Bosch F, Williamson P, et al. Infliximab improves productivity and reduces workday loss in patients with ankylosing spondylitis: results from a randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2006 Aug 15;55(4):569-74.
- [414] Breban M, Ravaud P, Claudepierre P, Baron G, Henry YD, Hudry C, et al. Maintenance of infliximab treatment in ankylosing spondylitis: results of a one-year randomized controlled trial comparing systematic versus on-demand treatment. *Arthritis Rheum.* 2008 Jan;58(1):88-97.
- [415] Li EK, Griffith JF, Lee VW, Wang YX, Li TK, Lee KK, et al. Short-term efficacy of combination methotrexate and infliximab in patients with ankylosing spondylitis: a clinical and magnetic resonance imaging correlation. *Rheumatology (Oxford).* 2008 Sep;47(9):1358-63.
- [416] Brandt J, Haibel H, Cornely D, Golder W, Gonzalez J, Reddig J, et al. Successful treatment of active ankylosing spondylitis with the anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody infliximab. *Arthritis Rheum.* 2000 Jun;43(6):1346-52.
- [417] Brandt J, Haibel H, Sieper J, Reddig J, Braun J. Infliximab treatment of severe ankylosing spondylitis: one-year followup. *Arthritis Rheum.* 2001 Dec;44(12):2936-7.
- [418] Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Burmester G, et al. Two year maintenance of efficacy and safety of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2005 Feb;64(2):229-34.
- [419] Collantes-Estévez E, Muñoz-Villanueva MC, Cañete-Crespillo JD, Sanmartí-Sala R, Gratacós-Masmitjá J, Zarco-Montejo P, et al. Infliximab in refractory spondyloarthropathies: a multicentre 38 week open study. *Ann Rheum Dis.* 2003;12:1239-40.
- [420] Temekonidis TI, Alamanos Y, Nikas SN, Bougias DV, Georgiadis AN, Voulgari PV, et al. Infliximab therapy in patients with ankylosing spondylitis: an open label 12 month study. *Ann Rheum Dis.* 2003 Dec;62(12):1218-20.

- [421] D'Agostino MA, Breban M, Said-Nahal R, Dougados M. Refractory inflammatory heel pain in spondylarthropathy: a significant response to infliximab documented by ultrasound. *Arthritis Rheum.* 2002 Mar;46(3):840-1, author reply 1-3.
- [422] Maksymowych WP, Jhangri GS, Lambert RG, Mallon C, Buenviaje H, Pedrycz E, et al. Infliximab in ankylosing spondylitis: a prospective observational inception cohort analysis of efficacy and safety. *J Rheumatol.* 2002 May;29(5):959-65.
- [423] 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 Mar;34(3):510-5.
- [424] Listing J, Brandt J, Rudwaleit M, Zink A, Sieper J, Braun J. Impact of anti-tumour necrosis factor alpha treatment on admissions to hospital and days of sick leave in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2004 Dec;63(12):1670-2.
- [425] Kobelt G, Andlin-Sobocki P, Brophy S, Jonsson L, Calin A, Braun J. The burden of ankylosing spondylitis and the cost-effectiveness of treatment with infliximab (Remicade). *Rheumatology (Oxford).* 2004 Sep;43(9):1158-66.
- [426] Jois RN, Leeder J, Gibb A, Gaffney K, Macgregor A, Somerville M, et al. Low-dose infliximab treatment for ankylosing spondylitis--clinically- and cost-effective. *Rheumatology (Oxford).* 2006 Dec;45(12):1566-9.
- [427] Keeling S, Oswald A, Russell AS, Maksymowych WP. Prospective observational analysis of the efficacy and safety of low-dose (3 mg/kg) infliximab in ankylosing spondylitis: 4-year followup. *J Rheumatol.* 2006 Mar;33(3):558-61.
- [428] Schnarr S, Huelsemann JL, Merkesdal S, Brandt J, Braun J, Prudlo-Winkler W, et al. Anti-tumor necrosis factor-alpha therapy with the chimeric monoclonal antibody infliximab in severe undifferentiated spondyloarthropathy. *Ann Rheum Dis.* 2004;63 (Suppl1):422.
- [429] Gaylis N. Infliximab in the treatment of an HIV positive patient with Reiter's syndrome. *J Rheumatol.* 2003 Feb;30(2):407-11.
- [430] Gill H, Majithia V. Successful use of infliximab in the treatment of Reiter's syndrome: a case report and discussion. *Clin Rheumatol.* 2008 Jan;27(1):121-3.
- [431] Oili KS, Niinisalo H, Korpilahde T, Virolainen J. Treatment of reactive arthritis with infliximab. *Scand J Rheumatol.* 2003;32(2):122-4.
- [432] Schafranski MD. Infliximab for reactive arthritis secondary to *Chlamydia trachomatis* infection. *Rheumatol Int.* 2009 May 23.
- [433] Antoni CE, Kavanaugh A, van der Heijde D, Beutler A, Keenan G, Zhou B, et al. Two-year efficacy and safety of infliximab treatment in patients with active psoriatic arthritis: findings of the Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial (IMPACT). *J Rheumatol.* 2008 May;35(5):869-76.
- [434] Kavanaugh A, Antoni C, Krueger GG, Yan S, Bala M, Dooley LT, et al. Infliximab improves health related quality of life and physical function in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2006 Apr;65(4):471-7.
- [435] Kavanaugh A, Antoni C, Mease P, Gladman D, Yan S, Bala M, et al. Effect of infliximab therapy on employment, time lost from work, and productivity in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 2006 Nov;33(11):2254-9.
- [436] Kavanaugh A, Antoni CE, Gladman D, Wassenberg S, Zhou B, Beutler A, et al. The Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial (IMPACT): results of radiographic analyses after 1 year. *Ann Rheum Dis.* 2006 Aug;65(8):1038-43.
- [437] Kavanaugh A, Krueger GG, Beutler A, Guzzo C, Zhou B, Dooley LT, et al. Infliximab maintains a high degree of clinical response in patients with active psoriatic arthritis through 1 year of treatment: results from the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis.* 2007 Apr;66(4):498-505.
- [438] Feletar M, Brockbank JE, Schentag CT, Lapp V, Gladman DD. Treatment of refractory psoriatic arthritis with infliximab: a 12 month observational study of 16 patients. *Ann Rheum Dis.* 2004 Feb;63(2):156-61.

- [439] Kruithof E, Kestelyn P, Elewaut C, Elewaut D, Van Den Bosch F, Mielants H, et al. Successful use of infliximab in a patient with treatment resistant spondyloarthritis related uveitis. *Ann Rheum Dis*. 2002 May;61(5):470.
- [440] 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 spondylarthritis: a retrospective study. *Ann Rheum Dis*. 2006 Dec;65(12):1631-4.
- [441] Suhler EB, Smith JR, Wertheim MS, Lauer AK, Kurz DE, Pickard TD, et al. A prospective trial of infliximab therapy for refractory uveitis: preliminary safety and efficacy outcomes. *Arch Ophthalmol*. 2005 Jul;123(7):903-12.
- [442] Sobrin L, Kim EC, Christen W, Papadaki T, Letko E, Foster CS. Infliximab therapy for the treatment of refractory ocular inflammatory disease. *Arch Ophthalmol*. 2007 Jul;125(7):895-900.
- [443] Cobo T, Muñoz-Fernández S, Hidalgo V, Martín-Mola E. Medium-long term treatment with infliximab and methotrexate in posterior and/or chronic uveitis refractory to conventional treatment. *Med Clin (Barc)*. 2006;126(1):34-5.
- [444] Behm BW, Bickston SJ. Tumor necrosis factor-alpha antibody for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(1):CD006893.
- [445] Teshima CW, Thompson A, Dhanoa L, Dieleman LA, Fedorak RN. Long-term response rates to infliximab therapy for Crohn's disease in an outpatient cohort. *Can J Gastroenterol*. 2009 May;23(5):348-52.
- [446] Bacquet-Deschryver H, Jouen F, Quillard M, Menard JF, Goeb V, Lequerre T, et al. Impact of three anti-TNFalpha biologics on existing and emergent autoimmunity in rheumatoid arthritis and spondylarthritis patients. *J Clin Immunol*. 2008 Sep;28(5):445-55.
- [447] Gorman JD, Sack KE, Davis JC. Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor alpha. *N Engl J Med*. 2002 May 2;346(18):1349-56.
- [448] Davis JC, Jr., Van Der Heijde D, Braun J, Dougados M, Cush J, Clegg DO, et al. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2003 Nov;48(11):3230-6.
- [449] Baraliakos X, Davis J, Tsuji W, Braun J. Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis before and after therapy with the tumor necrosis factor alpha receptor fusion protein etanercept. *Arthritis Rheum*. 2005 Apr;52(4):1216-23.
- [450] Inman RD, Clegg DO, Davis JC, Whitmore JB, Solinger A. Etanercept in adult patients with early onset ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2006 Aug;33(8):1634-6.
- [451] van der Heijde D, Da Silva JC, Dougados M, Geher P, van der Horst-Bruinsma I, Juanola X, et al. Etanercept 50 mg once weekly is as effective as 25 mg twice weekly in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2006 Dec;65(12):1572-7.
- [452] Braun J, McHugh N, Singh A, Wajdula JS, Sato R. Improvement in patient-reported outcomes for patients with ankylosing spondylitis treated with etanercept 50 mg once-weekly and 25 mg twice-weekly. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Jun;46(6):999-1004.
- [453] Boonen A, Patel V, Traina S, Chiou CF, Maetzel A, Tsuji W. Rapid and sustained improvement in health-related quality of life and utility for 72 weeks in patients with ankylosing spondylitis receiving etanercept. *J Rheumatol*. 2008 Apr;35(4):662-7.
- [454] Choi CB, Kim TJ, Park HJ, Uhm WS, Jun JB, Bae SC, et al. Safety and clinical responses in ankylosing spondylitis after three months of etanercept therapy. *J Korean Med Sci*. 2008 Oct;23(5):852-6.
- [455] Davis JC, van der Heijde D, Dougados M, Woolley JM. Reductions in health-related quality of life in patients with ankylosing spondylitis and improvements with etanercept therapy. *Arthritis Rheum*. 2005 Aug 15;53(4):494-501.
- [456] Davis JC, Jr., Van der Heijde DM, Dougados M, Braun J, Cush JJ, Clegg DO, et al. Baseline factors that influence ASAS 20 response in patients with ankylosing spondylitis treated with etanercept. *J Rheumatol*. 2005 Sep;32(9):1751-4.

- [457] Rudwaleit M, Baraliakos X, Listing J, Brandt J, Sieper J, Braun J. Magnetic resonance imaging of the spine and the sacroiliac joints in ankylosing spondylitis and undifferentiated spondyloarthritis during treatment with etanercept. *Ann Rheum Dis*. 2005 Sep;64(9):1305-10.
- [458] Heiberg MS, Koldingsnes W, Mikkelsen K, Rodevand E, Kaufmann C, Mowinckel P, et al. The comparative one-year performance of anti-tumor necrosis factor alpha drugs in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: results from a longitudinal, observational, multicenter study. *Arthritis Rheum*. 2008 Feb 15;59(2):234-40.
- [459] Baraliakos X, Brandt J, Listing J, Haibel H, Sorensen H, Rudwaleit M, et al. Outcome of patients with active ankylosing spondylitis after two years of therapy with etanercept: clinical and magnetic resonance imaging data. *Arthritis Rheum*. 2005 Dec 15;53(6):856-63.
- [460] Davis JC, Jr., van der Heijde DM, Braun J, Dougados M, Clegg DO, Kivitz AJ, et al. Efficacy and safety of up to 192 weeks of etanercept therapy in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2008 Mar;67(3):346-52.
- [461] Martin Mola E, van der Linden S, Wishneski C, Robertson D, Freundlich B, Koenig A. Long term efficacy and safety, including patient-reported outcomes, with etanercept for 5 years in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2008;67 (Suppl II):510.
- [462] Maksymowych WP, Poole AR, Hiebert L, Webb A, Ionescu M, Lobanok T, et al. Etanercept exerts beneficial effects on articular cartilage biomarkers of degradation and turnover in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2005 Oct;32(10):1911-7.
- [463] Liang LQ, Zhan ZP, Ye YJ, Fu D, Xu HS, Yang XY. [Clinical study of etanercept for treating ankylosing spondylitis]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2008 Aug;28(8):1349-51.
- [464] Woo JH, Lee HJ, Sung IH, Kim TH. Changes of clinical response and bone biochemical markers in patients with ankylosing spondylitis taking etanercept. *J Rheumatol*. 2007 Aug;34(8):1753-9.
- [465] de Vries MK, van der Horst-Bruinsma IE, Nurmohamed MT, Aarden LA, Stapel SO, Peters MJ, et al. Immunogenicity does not influence treatment with etanercept in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Apr;68(4):531-5.
- [466] van Eijk IC, Peters MJ, Serne EH, van der Horst-Bruinsma IE, Dijkmans BA, Smulders YM, et al. Microvascular function is impaired in ankylosing spondylitis and improves after tumour necrosis factor alpha blockade. *Ann Rheum Dis*. 2009 Mar;68(3):362-6.
- [467] Brandt J, Khariouzov A, Listing J, Haibel H, Sorensen H, Rudwaleit M, et al. Successful short term treatment of patients with severe undifferentiated spondyloarthritis with the anti-tumor necrosis factor-alpha fusion receptor protein etanercept. *J Rheumatol*. 2004 Mar;31(3):531-8.
- [468] Flagg SD, Meador R, Hsia E, Kitumnuaypong T, Schumacher HR, Jr. Decreased pain and synovial inflammation after etanercept therapy in patients with reactive and undifferentiated arthritis: an open-label trial. *Arthritis Rheum*. 2005 Aug 15;53(4):613-7.
- [469] Meador RJ, Hsia EC, Kitumnuaypong T, Schumacher HR. Is etanercept (Enbrel) effective in the treatment of reactive and undifferentiated arthritis? . *Arthritis & Rheumatism*. 2001;44 (Suppl 9):S348.
- [470] Saad AA, Symmons DP, Noyce PR, Ashcroft DM. Risks and benefits of tumor necrosis factor-alpha inhibitors in the management of psoriatic arthritis: systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *J Rheumatol*. 2008 May;35(5):883-90.
- [471] Anandarajah AP, Schwarz EM, Totterman S, Monu J, Feng CY, Shao T, et al. The effect of etanercept on osteoclast precursor frequency and enhancing bone marrow oedema in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2008 Mar;67(3):296-301.
- [472] de Vlam K, Lories RJ. Efficacy, effectiveness and safety of etanercept in monotherapy for refractory psoriatic arthritis: a 26-week observational study. *Rheumatology (Oxford)*. 2006 Mar;45(3):321-4.
- [473] Mease P, Kivitz A, Burch F, Siegel E, Cohen S, Burge D. Improvement in disease activity in patients with psoriatic arthritis receiving etanercept (ENBREL): results of a phase 3 multicenter trial. *Arthritis & Rheumatism*. 2001;44 (Suppl 9):S90.

- [474] Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, Siegel EL, Cohen SB, Ory P, et al. Continued inhibition of radiographic progression in patients with psoriatic arthritis following 2 years of treatment with etanercept. *J Rheumatol*. 2006 Apr;33(4):712-21.
- [475] Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, Siegel EL, Cohen SB, Ory P, et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis Rheum*. 2004 Jul;50(7):2264-72.
- [476] Papp KA, Tyring S, Lahfa M, Prinz J, Griffiths CE, Nakanishi AM, et al. A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. *Br J Dermatol*. 2005 Jun;152(6):1304-12.
- [477] Hashkes PJ, Shajrawi I. Sarcoid-related uveitis occurring during etanercept therapy. *Clin Exp Rheumatol*. 2003 Sep-Oct;21(5):645-6.
- [478] Sandborn WJ, Hanauer SB, Katz S, Safdi M, Wolf DG, Baerg RD, et al. Etanercept for active Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2001 Nov;121(5):1088-94.
- [479] D'Haens G, Swijsen C, Noman M, Lemmens L, Ceuppens J, Agbahiwe H, et al. Etanercept in the treatment of active refractory Crohn's disease: a single-center pilot trial. *Am J Gastroenterol*. 2001 Sep;96(9):2564-8.
- [480] Akobeng AK, Zachos M. Tumor necrosis factor-alpha antibody for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004(1):CD003574.
- [481] Davis JC, Jr., Revicki D, van der Heijde DM, Rentz AM, Wong RL, Kupper H, et al. Health-related quality of life outcomes in patients with active ankylosing spondylitis treated with adalimumab: results from a randomized controlled study. *Arthritis Rheum*. 2007 Aug 15;57(6):1050-7.
- [482] Revicki DA, Luo MP, Wordsworth P, Wong RL, Chen N, Davis JC, Jr. Adalimumab reduces pain, fatigue, and stiffness in patients with ankylosing spondylitis: results from the adalimumab trial evaluating long-term safety and efficacy for ankylosing spondylitis (ATLAS). *J Rheumatol*. 2008 Jul;35(7):1346-53.
- [483] Maksymowych WP, Rahman P, Keystone E, Wong B, Inman R, Group ftM-S. Efficacy of adalimumab in active ankylosing spondylitis (AS). Results of the Canadian AS study. *Arthritis & Rheumatism*. 2005;52 (Suppl 9):S217.
- [484] Haibel H, Rudwaleit M, Brandt HC, Grozdanovic Z, Listing J, Kupper H, et al. Adalimumab reduces spinal symptoms in active ankylosing spondylitis: clinical and magnetic resonance imaging results of a fifty-two-week open-label trial. *Arthritis Rheum*. 2006 Feb;54(2):678-81.
- [485] Lambert RG, Salonen D, Rahman P, Inman RD, Wong RL, Einstein SG, et al. Adalimumab significantly reduces both spinal and sacroiliac joint inflammation in patients with ankylosing spondylitis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*. 2007 Dec;56(12):4005-14.
- [486] Hermann J, Haibel H, Althoff CE, Zeise E, Kupper H, Braun J, et al. Prediction of Response to Adalimumab by Magnetic Resonance Imaging (MRI) in the Treatment of Active Ankylosing Spondylitis *Arthritis & Rheumatism*. 2008;58.
- [487] van der Heijde D, Schiff MH, Sieper J, Kivitz A, Wong RL, Kupper H, et al. Adalimumab effectiveness for the treatment of ankylosing spondylitis is maintained for up to 2 years: long-term results from the ATLAS trial. *Ann Rheum Dis*. 2008 Aug 13.
- [488] van der Heijde D, Schiff MH, Sieper J, Kivitz AJ, Wong RL, Kupper H, et al. Adalimumab effectiveness for the treatment of ankylosing spondylitis is maintained for up to 2 years: long-term results from the ATLAS trial. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun;68(6):922-9.
- [489] van der Heijde DM, Revicki DA, Gooch KL, Wong RL, Kupper H, Harnam N, et al. Physical function, disease activity, and health-related quality-of-life outcomes after 3 years of adalimumab treatment in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther*. 2009 Aug 17;11(4):R124.

- [490] Sieper J, Griep EN, Zamani O, Järvinen P, Wong R, Kron M, et al. Adalimumab therapy reduces peripheral arthritis and enthesitis in patients with active ankylosing spondylitis in the Rhapsody study. *EULAR*. Paris: Ann Rheum Dis 2008;517.
- [491] Rudwaleit M, Boki K, Gooch KL, Wong B, Chen N, Kupper H. Adalimumab (HUMIRA®) Improves Work Productivity in Patients With Ankylosing Spondylitis: Results From the RHAPSODY Trial. *Arthritis & Rheumatism*. 2008;58 (Suppl 9):S210.
- [492] van der Heijde D, Salonen D, Weissman BN, Landewe R, Maksymowych WP, Kupper H, et al. Assessment of radiographic progression in the spines of patients with ankylosing spondylitis treated with adalimumab for up to 2 years. *Arthritis Res Ther*. 2009 Aug 24;11(4):R127.
- [493] Amtenbrink AL, Haibel H, Rudwaleit M, Listing J, Heldmann F, Wong RL, et al. Adalimumab Successfully Re-Treats and Maintains Long-Term Efficacy in Axial Spondyloarthritis (SpA) Patients Without Radiographic Sacroiliitis who Relapse Following Adalimumab Withdrawal *Arthritis & Rheumatism*. 2008;58 (Suppl 9):S580.
- [494] Sanchez-Cano D, Callejas-Rubio JL, Ortego-Centeno N. Use of adalimumab in poststreptococcal reactive arthritis. *J Clin Rheumatol*. 2007 Jun;13(3):176.
- [495] Mease PJ, Ory P, Sharp JT, Ritchlin CT, Van den Bosch F, Wellborne F, et al. Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: 2-year data from the Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial (ADEPT). *Ann Rheum Dis*. 2009 May;68(5):702-9.
- [496] Gladman DD, Mease PJ, Cifaldi MA, Perdok RJ, Sasso E, Medich J. Adalimumab improves joint-related and skin-related functional impairment in patients with psoriatic arthritis: patient-reported outcomes of the Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial. *Ann Rheum Dis*. 2007 Feb;66(2):163-8.
- [497] Gladman DD, Mease PJ, Ritchlin CT, Choy EH, Sharp JT, Ory PA, et al. Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: forty-eight week data from the adalimumab effectiveness in psoriatic arthritis trial. *Arthritis Rheum*. 2007 Feb;56(2):476-88.
- [498] van Kuijk AW, Gerlag DM, Vos K, Wolbink G, de Groot M, de Rie MA, et al. A prospective, randomised, placebo-controlled study to identify biomarkers associated with active treatment in psoriatic arthritis: effects of adalimumab treatment on synovial tissue. *Ann Rheum Dis*. 2009 Aug;68(8):1303-9.
- [499] Anandarajah AP, Ory P, Salonen D, Feng C, Wong RL, Ritchlin CT. Effect of adalimumab on joint disease features of patients with psoriatic arthritis detected by Magnetic Resonance Imaging. *Ann Rheum Dis*. 2009 Feb 9.
- [500] Genovese MC, Mease PJ, Thomson GT, Kivitz AJ, Perdok RJ, Weinberg MA, et al. Safety and efficacy of adalimumab in treatment of patients with psoriatic arthritis who had failed disease modifying antirheumatic drug therapy. *J Rheumatol*. 2007 May;34(5):1040-50.
- [501] Bongiorno MR, Pistone G, Doukaki S, Arico M. Adalimumab for treatment of moderate to severe psoriasis and psoriatic arthritis. *Dermatol Ther*. 2008 Oct;21 Suppl 2:S15-20.
- [502] 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.
- [503] Reed MR, Taylor AL. Tumour necrosis factor inhibitors in ankylosing spondylitis. *Intern Med J*. 2008 Oct;38(10):781-9.
- [504] Askling J, Klareskog L, Blomqvist P, Foröd M, Feltelius N. Risk for malignant lymphoma in ankylosing spondylitis: a nationwide Swedish case-control study. *Ann Rheum Dis*. 2006 Sep;65(9):1184-7.
- [505] Burmester GR, Mease PJ, Dijkmans BA, Gordon K, Lovell D, Panaccione R, et al. Adalimumab safety and mortality rates from global clinical trials of six immune-mediated inflammatory diseases. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jan 15.
- [506] Ferraro-Peyret C, Coury F, Tebib JG, Bienvenu J, Fabien N. Infliximab therapy in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis-induced specific antinuclear and

antiphospholipid autoantibodies without autoimmune clinical manifestations: a two-year prospective study. *Arthritis Res Ther.* 2004;6(6):R535-43.

[507] Braun J, Pincus T. Mortality, course of disease and prognosis of patients with ankylosing spondylitis. *Clinical & Experimental Rheumatology* 2002;20(6(Suppl 28)).

[508] Pataka A, Tzouveleki A, Bouros D. Infliximab-induced non-specific interstitial pneumonia and lupus-like eruption. *Eur J Intern Med.* 2006 Nov;17(7):520.

[509] Phillips K, Weinblatt M. Granulomatous lung disease occurring during etanercept treatment. *Arthritis Rheum.* 2005 Aug 15;53(4):618-20.

[510] Wahie S, Alexandroff A, Reynolds NJ. Hepatitis: a rare, but important, complication of infliximab therapy for psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 2006 May;31(3):460-1.

[511] Saint Marcoux B, De Bandt M. Vasculitides induced by TNFalpha antagonists: a study in 39 patients in France. *Joint Bone Spine.* 2006 Dec;73(6):710-3.

[512] Cohen JD, Bournerias I, Buffard V, Paufler A, Chevalier X, Bagot M, et al. Psoriasis induced by tumor necrosis factor-alpha antagonist therapy: a case series. *J Rheumatol.* 2007 Feb;34(2):380-5.

[513] Sfrikakis PP, Iliopoulos A, Elezoglou A, Kittas C, Stratigos A. Psoriasis induced by anti-tumor necrosis factor therapy: a paradoxical adverse reaction. *Arthritis Rheum.* 2005 Aug;52(8):2513-8.

[514] Wollina U, Hansel G, Koch A, Schonlebe J, Kostler E, Haroske G. Tumor necrosis factor-alpha inhibitor-induced psoriasis or psoriasiform exanthemata: first 120 cases from the literature including a series of six new patients. *Am J Clin Dermatol.* 2008;9(1):1-14.

[515] Kay J, Matteson EL, Dasgupta B, Nash P, Durez P, Hall S, et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite treatment with methotrexate: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Arthritis Rheum.* 2008 Apr;58(4):964-75.

[516] Oldfield V, Plosker GL. Golimumab: in the treatment of rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *BioDrugs.* 2009;23(2):125-35.

[517] Inman RD, Davis JC, Jr., Heijde D, Diekman L, Sieper J, Kim SI, et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis Rheum.* 2008 Nov;58(11):3402-12.

[518] Heijde Dvd, Braun J, Jr JD, Deodhar A, Inman R, Mack M, et al. Head to head comparison of three enthesitis indices in the ankylosing spondylitis anti-TNF- α trial of Golimumab (GO-RAISE). *Arthritis Rheum* 2008;58 (Suppl 9):S362.

[519] Gladman D, Kavanaugh A, McInnes I, Mease P, Gómez-Reino J, Papp K, et al. Golimumab administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: nail, enthesitis, and dactylitis response in the randomized, placebo-controlled, GO-REVEAL study. *Arthritis Rheum.* 2008;58 (Suppl 9):S575.

[520] Kavanaugh A, Mease P, Krueger G, Gladman D, Gomez-Reino J, Papp K, et al. Golimumab administered subcutaneously every 4 weeks in psoriatic arthritis patients: 52-week efficacy and safety results of the randomized, placebo-controlled GO-REVEAL study. *Arthritis Rheum* 2008;58(Suppl 9):S414.

[521] Mease P, McInnes I, Krueger G, Gladman D, Gomez-Reino J, Papp K, et al. Golimumab significantly improves physical function, health-related quality of life, productivity, and reduces time lost from work for caregivers in patients with active psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;58(Suppl 9):S575.

[522] Kavanaugh A, McInnes I, Mease P, Krueger GG, Gladman D, Gomez-Reino J, et al. Golimumab, a new human tumor necrosis factor alpha antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: Twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 2009 Apr;60(4):976-86.

[523] Keystone EC, Genovese MC, Klareskog L, Hsia EC, Hall ST, Miranda PC, et al. Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor {alpha} given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FORWARD Study. *Ann Rheum Dis.* 2009 Jun;68(6):789-96.

- [524] Smolen JS, Kay J, Doyle MK, Landewe R, Matteson EL, Wollenhaupt J, et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor alpha inhibitors (GO-AFTER study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet*. 2009 Jul 18;374(9685):210-21.
- [525] Hutas G. Golimumab, a fully human monoclonal antibody against TNFalpha. *Curr Opin Mol Ther*. 2008 Aug;10(4):393-406.
- [526] Braun J, Inman R, Van der Heijde D, Mack C, Parasuraman S, Buchanan J, et al. Golimumab Significantly Improves Productivity in Patients with Active Ankylosing Spondylitis: Results from the Phase 3 GO-RAISE Study *Arthritis & Rheumatism*. 2008;58 (Suppl 9).
- [527] Furst D, Doyle MK, Kay J, Wasko MC, Moreland L, Keystone E, et al. Golimumab, A New Human Anti-TNF- α Monoclonal Antibody Administered Subcutaneously Every 4 Weeks, Improves Anemia & Well-Being In Patients With Rheumatoid Arthritis, Psoriatic Arthritis, Or Ankylosing Spondylitis *Arthritis & Rheumatism*. 2008;58 (Suppl 9).
- [528] Visvanathan S, Inman R, Braun J, Van der Heijde D, Deodhar A, Hsu B, et al. Identification Of Serum Markers Associated With Improvement In Clinical Response Measures In Ankylosing Spondylitis Patients Treated With Golimumab *Arthritis & Rheumatism*. 2008;58 (Suppl 9).
- [529] Timms AE, Crane AM, Sims AM, Cordell HJ, Bradbury LA, Abbott A, et al. The interleukin 1 gene cluster contains a major susceptibility locus for ankylosing spondylitis. *Am J Hum Genet*. 2004 Oct;75(4):587-95.
- [530] McGarry F, Neilly J, Anderson N, Sturrock R, Field M. A polymorphism within the interleukin 1 receptor antagonist (IL-1Ra) gene is associated with ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2001 Dec;40(12):1359-64.
- [531] 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 Apr;48(4):927-34.
- [532] 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 Sep;63(9):1041-5.
- [533] Bennett AN, Tan AL, Coates LC, Emery P, Marzo-Ortega H, McGonagle D. Sustained response to anakinra in ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2008 Feb;47(2):223-4.
- [534] Haibel H, Rudwaleit M, Listing J, Sieper J. Open label trial of anakinra in active ankylosing spondylitis over 24 weeks. *Ann Rheum Dis*. 2005 Feb;64(2):296-8.
- [535] Abrams JR, Kelley SL, Hayes E, Kikuchi T, Brown MJ, Kang S, et al. Blockade of T lymphocyte costimulation with cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4-immunoglobulin (CTLA4Ig) reverses the cellular pathology of psoriatic plaques, including the activation of keratinocytes, dendritic cells, and endothelial cells. *J Exp Med*. 2000 Sep 4;192(5):681-94.
- [536] 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 Jan;68(1):151-2.
- [537] Furlan AD, Sandoval JA, Mailis-Gagnon A, Tunks E. Opioids for chronic noncancer pain: a meta-analysis of effectiveness and side effects. *CMAJ*. 2006 May 23;174(11):1589-94.
- [538] Solomon DH, Avorn J, Wang PS, Vaillant G, Cabral D, Mogun H, et al. Prescription opioid use among older adults with arthritis or low back pain. *Arthritis Rheum*. 2006 Feb 15;55(1):35-41.
- [539] Martell BA, O'Connor PG, Kerns RD, Becker WC, Morales KH, Kosten TR, et al. Systematic review: opioid treatment for chronic back pain: prevalence, efficacy, and association with addiction. *Ann Intern Med*. 2007 Jan 16;146(2):116-27.
- [540] Langford R, McKenna F, Ratcliffe S, Vojtassak J, Richarz U. Transdermal fentanyl for improvement of pain and functioning in osteoarthritis: a randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2006 Jun;54(6):1829-37.

- [541] Berliner MN, Giesecke T, Bornhovd KD. Impact of transdermal fentanyl on quality of life in rheumatoid arthritis. *Clin J Pain*. 2007 Jul-Aug;23(6):530-4.
- [542] Beyth RJ, Shorr RI. Principles of drug therapy in older patients: rational drug prescribing. *Clin Geriatr Med*. 2002 Aug;18(3):577-92.
- [543] O'Callaghan JW, Brooks PM. Disease-modifying agents and immunosuppressive drugs in the elderly. *Clin Rheum Dis*. 1986 Apr;12(1):275-89.
- [544] Morgan J, Furst DE. Implications of drug therapy in the elderly. *Clin Rheum Dis*. 1986 Apr;12(1):227-44.
- [545] Bird HA. Drugs and the elderly. *Ann Rheum Dis*. 1990 Dec;49(12):1021-2.
- [546] Hurwitz N. Predisposing factors in adverse reactions to drugs. *Br Med J*. 1969 Mar 1;1(5643):536-9.
- [547] Buchan IE, Bird HA. Drug interactions in arthritic patients. *Ann Rheum Dis*. 1991 Oct;50(10):680-1.
- [548] Goronzy JJ, Weyand CM. T cell development and receptor diversity during aging. *Curr Opin Immunol*. 2005 Oct;17(5):468-75.
- [549] Grubeck-Loebenstien B, Wick G. The aging of the immune system. *Adv Immunol*. 2002;80:243-84.
- [550] Fleischmann R, Baumgartner SW, Weisman MH, Liu T, White B, Peloso P. Long term safety of etanercept in elderly subjects with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2006 Mar;65(3):379-84.
- [551] Cancro MP. B cells and aging: gauging the interplay of generative, selective, and homeostatic events. *Immunol Rev*. 2005 Jun;205:48-59.
- [552] Goodwin K, Viboud C, Simonsen L. Antibody response to influenza vaccination in the elderly: a quantitative review. *Vaccine*. 2006 Feb 20;24(8):1159-69.
- [553] Kapetanovic MC, Saxne T, Sjöholm A, Truedsson L, Jonsson G, Geborek P. Influence of methotrexate, TNF blockers and prednisolone on antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006 Jan;45(1):106-11.
- [554] Ostensen M, Husby G. A prospective clinical study of the effect of pregnancy on rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 1983 Sep;26(9):1155-9.
- [555] Ostensen M. Pregnancy in psoriatic arthritis. *Scand J Rheumatol*. 1988;17(1):67-70.
- [556] Ostensen H, Husby G. Seronegative spondyloarthritis and ankylosing spondylitis: biological effects and management In: Scott JS, HA nb, eds. *Pregnancy, Autoimmunity and Connective Tissue Disorders*. Oxford: Oxford University Press 1990:163-84.
- [557] Ostensen M, Ostensen H. Ankylosing spondylitis--the female aspect. *J Rheumatol*. 1998 Jan;25(1):120-4.
- [558] Gran JT, Ostensen M. Spondyloarthritides in females. *Baillieres Clin Rheumatol*. 1998 Nov;12(4):695-715.
- [559] Ostensen M, Husby G. Pregnancy and rheumatic disease. A review of recent studies in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Klin Wochenschr*. 1984 Oct 1;62(19):891-5.
- [560] Ostensen M, Romberg O, Husby G. Ankylosing spondylitis and motherhood. *Arthritis Rheum*. 1982 Feb;25(2):140-3.
- [561] Ostensen M, Fuhrer L, Mathieu R, Seitz M, Villiger PM. A prospective study of pregnant patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis using validated clinical instruments. *Ann Rheum Dis*. 2004 Oct;63(10):1212-7.
- [562] Ostensen M. The effect of pregnancy on ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, and juvenile rheumatoid arthritis. *Am J Reprod Immunol*. 1992 Oct-Dec;28(3-4):235-7.
- [563] McNeill ME. Multiple pregnancy-induced remissions of psoriatic arthritis: case report. *Am J Obstet Gynecol*. 1988 Oct;159(4):896-7.
- [564] McHugh NJ, Laurent MR. The effect of pregnancy on the onset of psoriatic arthritis. *Br J Rheumatol*. 1989 Feb;28(1):50-2.

- [565] Ostensen M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy. *Scand J Rheumatol Suppl.* 1998;107:128-32.
- [566] Vermillion ST, Scardo JA, Lashus AG, Wiles HB. The effect of indomethacin tocolysis on fetal ductus arteriosus constriction with advancing gestational age. *Am J Obstet Gynecol.* 1997 Aug;177(2):256-9; discussion 9-61.
- [567] Barry WS, Meinziger MM, Howse CR. Ibuprofen overdose an exposure in utero: results from a postmarketing voluntary reporting system. *Am J Med.* 1984;77(1A):35-9.
- [568] Moise KJ, Jr., Huhta JC, Sharif DS, Ou CN, Kirshon B, Wasserstrum N, et al. Indomethacin in the treatment of premature labor. Effects on the fetal ductus arteriosus. *N Engl J Med.* 1988 Aug 11;319(6):327-31.
- [569] Peek MJ, McCarthy A, Kyle P, Sepulveda W, Fisk NM. Medical amnioreduction with sulindac to reduce cord complications in monoamniotic twins. *Am J Obstet Gynecol.* 1997 Feb;176(2):334-6.
- [570] Hickock DE, Hollenbach KA, Reilley SF, Nyberg Da. The association between decreased amniotic fluid and treatment with nonsteroidal anti-inflammatory agents for preterm labor. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;160:1525-31.
- [571] Hennessy MD, Livingston EC, Papagianos J, et al. The incidence of ductal constriction and oligoamnios during tocolytic therapy with ibuprofen. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;164:324.
- [572] Wilkinson AR, Aynsley-Green A, Mitchell MD. Persistent pulmonary hypertension and abnormal prostaglandin E levels in preterm infants after maternal treatment with naproxen. *Arch Dis Child.* 1979 Dec;54(12):942-5.
- [573] Alun-Jones E, Williams J. Hyponatremia and fluid retention in a neonate associated with maternal naproxen overdosage. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1986;24(3):257-60.
- [574] Morales WJ, Madhav H. Efficacy and safety of indomethacin compared with magnesium sulfate in the management of preterm labor: a randomized study. *Am J Obstet Gynecol.* 1993 Jul;169(1):97-102.
- [575] Stuart MJ, Gross SJ, Elrad H, Graeber JE. Effects of acetylsalicylic-acid ingestion on maternal and neonatal hemostasis. *N Engl J Med.* 1982 Oct 7;307(15):909-12.
- [576] Ostensen M, Ostensen H. Safety of nonsteroidal antiinflammatory drugs in pregnant patients with rheumatic disease. *J Rheumatol.* 1996 Jun;23(6):1045-9.
- [577] Temprano KK, Bandlamudi R, Moore TL. Antirheumatic drugs in pregnancy and lactation. *Semin Arthritis Rheum.* 2005 Oct;35(2):112-21.
- [578] Takahashi Y, Roman C, Chemtob S, Tse MM, Lin E, Heymann MA, et al. Cyclooxygenase-2 inhibitors constrict the fetal lamb ductus arteriosus both in vitro and in vivo. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2000 Jun;278(6):R1496-505.
- [579] Beitins IZ, Bayard F, Ances IG, Kowarski A, Migeon CJ. The transplacental passage of prednisone and prednisolone in pregnancy near term. *J Pediatr.* 1972 Nov;81(5):936-45.
- [580] Ogueh O, Johnson MR. The metabolic effect of antenatal corticosteroid therapy. *Hum Reprod Update.* 2000 Mar-Apr;6(2):169-76.
- [581] Bongiovanni AM, Mc PA. Steroids during pregnancy and possible fetal consequences. *Fertil Steril.* 1960 Mar-Apr;11:181-6.
- [582] Ostensen M, Ramsey-Goldman R. Treatment of inflammatory rheumatic disorders in pregnancy: what are the safest treatment options? *Drug Saf.* 1998 Nov;19(5):389-410.
- [583] Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, Moretti ME, Beique L, Hunnisett L, et al. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology.* 2000 Dec;62(6):385-92.
- [584] Wong KL, Chan FY, Lee CP. Outcome of pregnancy in patients with systemic lupus erythematosus. A prospective study. *Arch Intern Med.* 1991 Feb;151(2):269-73.
- [585] Julkunen H, Jouhikainen T, Kaaja R, Leirisalo-Repo M, Stephansson E, Palosuo T, et al. Fetal outcome in lupus pregnancy: a retrospective case-control study of 242 pregnancies in 112 patients. *Lupus.* 1993 Apr;2(2):125-31.

- [586] Cowchock FS, Reece EA, Balaban D, Branch DW, Plouffe L. Repeated fetal losses associated with antiphospholipid antibodies: a collaborative randomized trial comparing prednisone with low-dose heparin treatment. *Am J Obstet Gynecol.* 1992 May;166(5):1318-23.
- [587] Petri M. Immunosuppressive drug use in pregnancy. *Autoimmunity.* 2003 Feb;36(1):51-6.
- [588] Kraus AM. Congenital cataract and maternal steroid injection. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 1975;12:107-8.
- [589] Schmidt PL, Sims ME, Strassner HT, Paul RH, Mueller E, McCart D. Effect of antepartum glucocorticoid administration upon neonatal respiratory distress syndrome and perinatal infection. *Am J Obstet Gynecol.* 1984 Jan 15;148(2):178-86.
- [590] Rosandich PA, Kelley JT, 3rd, Conn DL. Perioperative management of patients with rheumatoid arthritis in the era of biologic response modifiers. *Curr Opin Rheumatol.* 2004 May;16(3):192-8.
- [591] Ost L, Wettrell G, Bjorkhem I, Rane A. Prednisolone excretion in human milk. *J Pediatr.* 1985 Jun;106(6):1008-11.
- [592] Diggle GE. Thalidomide: 40 years on. *Int J Clin Pract.* 2001 Nov;55(9):627-31.
- [593] French AE, Kaplan N, Lishner M, Koren G. Taking bisphosphonates during pregnancy. *Can Fam Physician.* 2003 Oct;49:1281-2.
- [594] Chan B, Zacharin M. Maternal and infant outcome after pamidronate treatment of polyostotic fibrous dysplasia and osteogenesis imperfecta before conception: a report of four cases. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Jun;91(6):2017-20.
- [595] Djokanovic N, Klieger-Grossmann C, Koren G. Does treatment with bisphosphonates endanger the human pregnancy? *J Obstet Gynaecol Can.* 2008 Dec;30(12):1146-8.
- [596] Siminoski K, Fitzgerald AA, Flesch G, Gross MS. Intravenous pamidronate for treatment of reflex sympathetic dystrophy during breast feeding. *J Bone Miner Res.* 2000 Oct;15(10):2052-5.
- [597] Parke A, West B. Hydroxychloroquine in pregnant patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1996 Oct;23(10):1715-8.
- [598] Buchanan NM, Toubi E, Khamashta MA, Lima F, Kerslake S, Hughes GR. Hydroxychloroquine and lupus pregnancy: review of a series of 36 cases. *Ann Rheum Dis.* 1996 Jul;55(7):486-8.
- [599] Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Duhaut P, Huong DL, Sebbough D, Wechsler B, et al. Safety of hydroxychloroquine in pregnant patients with connective tissue diseases: a study of one hundred thirty-three cases compared with a control group. *Arthritis Rheum.* 2003 Nov;48(11):3207-11.
- [600] Wolfe MS, Cordero JF. Safety of chloroquine in chemosuppression of malaria during pregnancy. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1985 May 18;290(6480):1466-7.
- [601] Suhonen R. Hydroxychloroquine administration in pregnancy. *Arch Dermatol.* 1983 Mar;119(3):185-6.
- [602] Hart CW, Naunton RF. The Ototoxicity of Chloroquine Phosphate. *Arch Otolaryngol.* 1964 Oct;80:407-12.
- [603] Paufigue L, Magnard P. [Retinal degeneration in 2 children following preventive antimalarial treatment of the mother during pregnancy]. *Bull Soc Ophthalmol Fr.* 1969 Apr;69(4):466-7.
- [604] Koehn CL. Canadian Consensus Conference on hydroxychloroquine. *J Rheumatol.* 2002 Apr;29(4):863.
- [605] Motta M, Tincani A, Faden D, Zinzini E, Chirico G. Antimalarial agents in pregnancy. *Lancet.* 2002 Feb 9;359(9305):524-5.
- [606] Buckley LM, Bullaboy CA, Leichtman L, Marquez M. Multiple congenital anomalies associated with weekly low-dose methotrexate treatment of the mother. *Arthritis Rheum.* 1997 May;40(5):971-3.

- [607] Chakravarty EF, Sanchez-Yamamoto D, Bush TM. The use of disease modifying antirheumatic drugs in women with rheumatoid arthritis of childbearing age: a survey of practice patterns and pregnancy outcomes. *J Rheumatol*. 2003 Feb;30(2):241-6.
- [608] Kremer JM. Toward a better understanding of methotrexate. *Arthritis Rheum*. 2004 May;50(5):1370-82.
- [609] Johns DG, Rutherford LD, Leighton PC, Vogel CL. Secretion of methotrexate into human milk. *Am J Obstet Gynecol*. 1972 Apr 1;112(7):978-80.
- [610] Armenti VT, Radomski JS, Moritz MJ, Gaughan WJ, Philips LZ, McGrory CH, et al. Report from the national transplantation pregnancy registry (NTPR): outcomes of pregnancy after transplantation. *Clin Transpl*. 2001:97-105.
- [611] Bar Oz B, Hackman R, Einarson T, Koren G. Pregnancy outcome after cyclosporine therapy during pregnancy: a meta-analysis. *Transplantation*. 2001 Apr 27;71(8):1051-5.
- [612] Di Paolo S, Schena A, Morrone LF, Manfredi G, Stallone G, Derosa C, et al. Immunologic evaluation during the first year of life of infants born to cyclosporine-treated female kidney transplant recipients: analysis of lymphocyte subpopulations and immunoglobulin serum levels. *Transplantation*. 2000 May 27;69(10):2049-54.
- [613] Moretti ME, Sgro M, Johnson DW, Sauve RS, Woolgar MJ, Taddio A, et al. Cyclosporine excretion into breast milk. *Transplantation*. 2003 Jun 27;75(12):2144-6.
- [614] Pergola PE, Kancharla A, Riley DJ. Kidney transplantation during the first trimester of pregnancy: immunosuppression with mycophenolate mofetil, tacrolimus, and prednisone. *Transplantation*. 2001 Apr 15;71(7):994-7.
- [615] Transplantation EGoR. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV.10. Pregnancy in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17 Suppl 4:50-5.
- [616] Mogadam M, Dobbins WO, 3rd, Korelitz BI, Ahmed SW. Pregnancy in inflammatory bowel disease: effect of sulfasalazine and corticosteroids on fetal outcome. *Gastroenterology*. 1981 Jan;80(1):72-6.
- [617] Jarnerot G, Into-Malmberg MB, Esbjorner E. Placental transfer of sulphasalazine and sulphapyridine and some of its metabolites. *Scand J Gastroenterol*. 1981;16(5):693-7.
- [618] Jarnerot G, Into-Malmberg MB. Sulphasalazine treatment during breast feeding. *Scand J Gastroenterol*. 1979;14(7):869-71.
- [619] Committee on Drugs. American Academy of Pediatrics: the transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics*. 1994;93:137-50.
- [620] Ostensen M. [Antirheumatic therapy and reproduction. The influence on fertility, pregnancy and breast feeding]. *Z Rheumatol*. 2006 May;65(3):217-20, 22-4.
- [621] Brent RL. Teratogen update: reproductive risks of leflunomide (Arava); a pyrimidine synthesis inhibitor: counseling women taking leflunomide before or during pregnancy and men taking leflunomide who are contemplating fathering a child. *Teratology*. 2001 Feb;63(2):106-12.
- [622] Miyamoto T, Miyaji S, Horiuchi Y, Hara M, Ishihara K. [Gold therapy in bronchial asthma with special emphasis upon blood level of gold and its teratogenicity (author's transl)]. *Nippon Naika Gakkai Zasshi*. 1974 Oct 10;63(10):1190-7.
- [623] Tozman EC, Gottlieb NL. Adverse reactions with oral and parenteral gold preparations. *Med Toxicol*. 1987 May-Jun;2(3):177-89.
- [624] Mjølnerod OK, Dommerud SA, Rasmussen K, Gjeruldsen ST. Congenital connective-tissue defect probably due to D-penicillamine treatment in pregnancy. *Lancet*. 1971 Apr 3;1(7701):673-5.
- [625] Laver M, Fairley KF. D-penicillamine treatment in pregnancy. *Lancet*. 1971 May 15;1(7707):1019-20.
- [626] Solomon L, Abrams G, Dinner M, Berman L. Neonatal abnormalities associated with D-penicillamine treatment during pregnancy. *N Engl J Med*. 1977 Jan 6;296(1):54-5.

- [627] Harpey JP, Jaudon MC, Clavel JP, Galli A, Darbois Y. Cutis laxa and low serum zinc after antenatal exposure to penicillamine. *Lancet*. 1983 Oct 8;2(8354):858.
- [628] Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Clinical Guidelines. *Arthritis & Rheumatism*. 1996;39(5):713-22.
- [629] Haagsma EB, Visser GH, Klompmaker IJ, Verwer R, Slooff MJ. Successful pregnancy after orthotopic liver transplantation. *Obstet Gynecol*. 1989 Sep;74(3 Pt 2):442-3.
- [630] DeWitte DB, Buick MK, Cyran SE, Maisels MJ. Neonatal pancytopenia and severe combined immunodeficiency associated with antenatal administration of azathioprine and prednisone. *J Pediatr*. 1984 Oct;105(4):625-8.
- [631] Marushak A, Weber T, Bock J, Birkeland SA, Hansen HE, Klebe J, et al. Pregnancy following kidney transplantation. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1986;65(6):557-9.
- [632] Davison JM, Dellagrammatikas H, Parkin JM. Maternal azathioprine therapy and depressed haemopoiesis in the babies of renal allograft patients. *Br J Obstet Gynaecol*. 1985 Mar;92(3):233-9.
- [633] Sharon E, Jones J, Diamond H, Kaplan D. Pregnancy and azathioprine in systemic lupus erythematosus. *Am J Obstet Gynecol*. 1974 Jan 1;118(1):25-8.
- [634] Enns GM, Roeder E, Chan RT, Ali-Khan Catts Z, Cox VA, Golabi M. Apparent cyclophosphamide (cytoxan) embryopathy: a distinct phenotype? *Am J Med Genet*. 1999 Sep 17;86(3):237-41.
- [635] Kirshon B, Wasserstrum N, Willis R, Herman GE, McCabe ER. Teratogenic effects of first-trimester cyclophosphamide therapy. *Obstet Gynecol*. 1988 Sep;72(3 Pt 2):462-4.
- [636] Martinez-Rueda JO, Arce-Salinas CA, Kraus A, Alcocer-Varela J, Alarcon-Segovia D. Factors associated with fetal losses in severe systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 1996 Apr;5(2):113-9.
- [637] Pizzuto J, Aviles A, Noriega L, Niz J, Morales M, Romero F. Treatment of acute leukemia during pregnancy: presentation of nine cases. *Cancer Treat Rep*. 1980 Apr-May;64(4-5):679-83.
- [638] Greenberg LH, Tanaka KR. Congenital Anomalies Probably Induced by Cyclophosphamide. *JAMA*. 1964 May 4;188:423-6.
- [639] Wiernik PH, Duncan JH. Cyclophosphamide in human milk. *Lancet*. 1971 May 1;1(7705):912.
- [640] Vinet E, Pineau C, Gordon C, Clarke AE, Bernatsky S. Biologic therapy and pregnancy outcomes in women with rheumatic diseases. *Arthritis Rheum*. 2009 Apr 29;61(5):587-92.
- [641] Carter JD, Ladhani A, Ricca LR, Valeriano J, Vasey FB. A safety assessment of tumor necrosis factor antagonists during pregnancy: a review of the Food and Drug Administration database. *J Rheumatol*. 2009 Mar;36(3):635-41.
- [642] Thomson PDR. *Physician's Desk Reference: 58th edition*. Montvale, NJ: Medical Economics C. 2003 2004:587-9.
- [643] Janssen NM, Genta MS. The effects of immunosuppressive and anti-inflammatory medications on fertility, pregnancy, and lactation. *Arch Intern Med*. 2000 Mar 13;160(5):610-9.
- [644] Dawood MY. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and reproduction. *Am J Obstet Gynecol*. 1993 Nov;169(5):1255-65.
- [645] Boumpas DT, Austin HA, 3rd, Vaughan EM, Yarboro CH, Klippel JH, Balow JE. Risk for sustained amenorrhea in patients with systemic lupus erythematosus receiving intermittent pulse cyclophosphamide therapy. *Ann Intern Med*. 1993 Sep 1;119(5):366-9.
- [646] Rustin GJ, Booth M, Dent J, Salt S, Rustin F, Bagshawe KD. Pregnancy after cytotoxic chemotherapy for gestational trophoblastic tumours. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1984 Jan 14;288(6411):103-6.
- [647] Hinkes E, Plotkin D. Reversible drug-induced sterility in a patient with acute leukemia. *JAMA*. 1973 Mar 26;223(13):1490-1.
- [648] Sussman A, Leonard JM. Psoriasis, methotrexate, and oligospermia. *Arch Dermatol*. 1980 Feb;116(2):215-7.

- [649] El-Beheiry A, El-Mansy E, Kamel N, Salama N. Methotrexate and fertility in men. *Arch Androl.* 1979;3(2):177-9.
- [650] O'Morain C, Smethurst P, Dore CJ, Levi AJ. Reversible male infertility due to sulphasalazine: studies in man and rat. *Gut.* 1984 Oct;25(10):1078-84.
- [651] Birnie GG, McLeod TI, Watkinson G. Incidence of sulphasalazine-induced male infertility. *Gut.* 1981 Jun;22(6):452-5.
- [652] Cosentino MJ, Chey WY, Takihara H, Cockett AT. The effects of sulfasalazine on human male fertility potential and seminal prostaglandins. *J Urol.* 1984 Oct;132(4):682-6.
- [653] Toovey S, Hudson E, Hendry WF, Levi AJ. Sulphasalazine and male infertility: reversibility and possible mechanism. *Gut.* 1981 Jun;22(6):445-51.
- [654] Penso J, Lippe B, Ehrlich R, Smith FG, Jr. Testicular function in prepubertal and pubertal male patients treated with cyclophosphamide for nephrotic syndrome. *J Pediatr.* 1974 Jun;84(6):831-6.
- [655] Wallace WH, Shalet SM, Lendon M, Morris-Jones PH. Male fertility in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Int J Androl.* 1991 Oct;14(5):312-9.
- [656] Dejaco C, Mittermaier C, Reinisch W, Gasche C, Waldhoer T, Strohmmer H, et al. Azathioprine treatment and male fertility in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2001 Nov;121(5):1048-53.
- [657] Haberman J, Karwa G, Greenstein SM, Soberman R, Glicklich D, Tellis V, et al. Male fertility in cyclosporine-treated renal transplant patients. *J Urol.* 1991 Feb;145(2):294-6.
- [658] Paschou S, Voulgari PV, Vrabie IG, Saougou IG, Drosos AA. Fertility and reproduction in male patients with ankylosing spondylitis treated with infliximab. *J Rheumatol.* 2009 Feb;36(2):351-4.
- [659] Lamboglia F, D'Inca R, Oliva L, Bertomoro P, Sturniolo GC. Patient with severe Crohn's disease became a father while on methotrexate and infliximab therapy. *Inflamm Bowel Dis.* 2009 May;15(5):648-9.
- [660] Montagna GL, Malesci D, Buono R, Valentini G. Asthenoazoospermia in patients receiving anti-tumour necrosis factor {alpha} agents. *Ann Rheum Dis.* 2005 Nov;64(11):1667.
- [661] Mahadevan U, Terdiman JP, Aron J, Jacobsohn S, Turek P. Infliximab and semen quality in men with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2005 Apr;11(4):395-9.
- [662] Wallace DJ. The use of etanercept and other tumor necrosis factor-alpha blockers in infertility: it's time to get serious. *J Rheumatol.* 2003 Sep;30(9):1897-9.
- [663] Urieli-Shoval S, Linke RP, Matzner Y. Expression and function of serum amyloid A, a major acute-phase protein, in normal and disease states. *Curr Opin Hematol.* 2000 Jan;7(1):64-9.
- [664] Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med.* 2003 Aug 7;349(6):583-96.
- [665] Sanmarti R, Gomez-Casanovas E, Sole M, Canete J, Gratacos J, Carmona L, et al. Prevalence of silent amyloidosis in RA and its clinical significance. *J Rheumatol.* 2004 May;31(5):1013-4; author reply 4.
- [666] Singh G, Kumari N, Aggarwal A, Krishnani N, Misra R. Prevalence of subclinical amyloidosis in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2007 Feb;34(2):371-3.
- [667] Lachmann HJ, Goodman HJ, Gilbertson JA, Gallimore JR, Sabin CA, Gillmore JD, et al. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *N Engl J Med.* 2007 Jun 7;356(23):2361-71.
- [668] Hazenberg BP, van Rijswijk MH. Where has secondary amyloid gone? *Ann Rheum Dis.* 2000 Aug;59(8):577-9.
- [669] Kaipiainen-Seppanen O, Myllykangas-Luosujarvi R, Lampainen E, Ikaheimo R. Intensive treatment of rheumatoid arthritis reduces need for dialysis due to secondary amyloidosis. *Scand J Rheumatol.* 2000 2000;29(4):232-5.
- [670] Immonen K, Finne P, Hakala M, Kautiainen H, Pettersson T, Gronhagen-Riska C. No improvement in survival of patients with amyloidosis associated with inflammatory rheumatic

- diseases -- data from the Finnish national registry for kidney diseases. *J Rheumatol*. 2008 Jul;35(7):1334-8.
- [671] van Gameren II, Hazenberg BP, Bijzet J, van Rijswijk MH. Diagnostic accuracy of subcutaneous abdominal fat tissue aspiration for detecting systemic amyloidosis and its utility in clinical practice. *Arthritis Rheum*. 2006 Jun;54(6):2015-21.
- [672] Hazenberg BP, van Rijswijk MH, Piers DA, Lub-de Hooge MN, Vellenga E, Haagsma EB, et al. Diagnostic performance of 123I-labeled serum amyloid P component scintigraphy in patients with amyloidosis. *Am J Med*. 2006 Apr;119(4):355 e15-24.
- [673] Hawkins PN, Richardson S, MacSweeney JE, King AD, Vigushin DM, Lavender JP, et al. Scintigraphic quantification and serial monitoring of human visceral amyloid deposits provide evidence for turnover and regression. *Q J Med*. 1993 Jun;86(6):365-74.
- [674] Shapiro DL, Spiera H. Regression of the nephrotic syndrome in rheumatoid arthritis and amyloidosis treated with azathioprine. A case report. *Arthritis Rheum*. 1995 Dec;38(12):1851-4.
- [675] Komatsuda A, Morita K, Ohtani H, Yamaguchi A, Miura AB. Remission of the nephrotic syndrome in a patient with renal amyloidosis due to rheumatoid arthritis treated with prednisolone and methotrexate. *Am J Kidney Dis*. 1998 Nov;32(5):E7.
- [676] Savolainen HA. Chlorambucil in severe juvenile chronic arthritis: longterm followup with special reference to amyloidosis. *J Rheumatol*. 1999 Apr;26(4):898-903.
- [677] Gottenberg JE, Merle-Vincent F, Bentaberry F, Allanore Y, Berenbaum F, Fautrel B, et al. Anti-tumor necrosis factor alpha therapy in fifteen patients with AA amyloidosis secondary to inflammatory arthritides: a followup report of tolerability and efficacy. *Arthritis Rheum*. 2003 Jul;48(7):2019-24.
- [678] Hagihara K, Nishikawa T, Isobe T, Song J, Sugamata Y, Yoshizaki K. IL-6 plays a critical role in the synergistic induction of human serum amyloid A (SAA) gene when stimulated with proinflammatory cytokines as analyzed with an SAA isoform real-time quantitative RT-PCR assay system. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004 Feb 6;314(2):363-9.
- [679] Okuda Y, Takasugi K. Successful use of a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody, tocilizumab, to treat amyloid A amyloidosis complicating juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006 Sep;54(9):2997-3000.
- [680] Rajkumar SV, Gertz MA. Advances in the treatment of amyloidosis. *N Engl J Med*. 2007 Jun 7;356(23):2413-5.
- [681] Dember LM, Hawkins PN, Hazenberg BP, Gorevic PD, Merlini G, Butrimiene I, et al. Eprodisate for the treatment of renal disease in AA amyloidosis. *N Engl J Med*. 2007 Jun 7;356(23):2349-60.
- [682] Gillmore JD, Lovat LB, Persey MR, Pepys MB, Hawkins PN. Amyloid load and clinical outcome in AA amyloidosis in relation to circulating concentration of serum amyloid A protein. *Lancet*. 2001 Jul 7;358(9275):24-9.
- [683] D'Agostino MA, Olivieri I. Enthesitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2006 Jun;20(3):473-86.
- [684] Olivieri I, Scarano E, Padula A, D'Angelo S, Cantini F. Switching tumor necrosis factor alpha inhibitors in HLA-B27-associated severe heel enthesitis. *Arthritis Rheum*. 2007 Dec 15;57(8):1572-4.
- [685] van der Heijde D, Baraf HS, Ramos-Remus C, Calin A, Weaver AL, Schiff M, et al. Evaluation of the efficacy of etoricoxib in ankylosing spondylitis: results of a fifty-two-week, randomized, controlled study. *Arthritis Rheum*. 2005 Apr;52(4):1205-15.
- [686] Gadzhinova LD, Shubin SV, Mach ES, Urumova MM, Pushkova OV, Aliab'eva AP. [The local therapy of enthesitis and bursitis of the calcaneal area in seronegative spondylarthritis]. *Ter Arkh*. 1997;69(5):47-9.
- [687] Kumar N, Kay LJ, Walker DJ. The treatment of enthesitis in psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2004 Nov;31(11):2311-2; author reply 2-3.

- [688] Thomson GT, Thomson BR, Thomson KS, Ducharme JS. Clinical efficacy of mesalamine in the treatment of the spondyloarthropathies. *J Rheumatol*. 2000 Mar;27(3):714-8.
- [689] Sieper J, Baraliakos X, Listing J, Brandt J, Haibel H, Rudwaleit M, et al. Persistent reduction of spinal inflammation as assessed by magnetic resonance imaging in patients with ankylosing spondylitis after 2 yrs of treatment with the anti-tumour necrosis factor agent infliximab. *Rheumatology (Oxford)*. 2005 Dec;44(12):1525-30.
- [690] Hulsemann JL, Zeidler H. Undifferentiated arthritis in an early synovitis out-patient clinic. *Clin Exp Rheumatol*. 1995 1995 Jan-Feb;13(1):37-43.
- [691] Kruithof E, De Rycke L, Roth J, Mielants H, Van den Bosch F, De Keyser F, et al. Immunomodulatory effects of etanercept on peripheral joint synovitis in the spondylarthropathies. *Arthritis Rheum*. 2005 Dec;52(12):3898-909.
- [692] Carter JD, Valeriano J, Vasey FB. Doxycycline versus doxycycline and rifampin in undifferentiated spondyloarthropathy, with special reference to chlamydia-induced arthritis. A prospective, randomized 9-month comparison. *J Rheumatol*. 2004 Oct;31(10):1973-80.
- [693] Sieper J, Fendler C, Laitko S, Sorensen H, Gripenberg-Lerche C, Hiepe F, et al. No benefit of long-term ciprofloxacin treatment in patients with reactive arthritis and undifferentiated oligoarthritis: a three-month, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*. 1999 1999 Jul;42(7):1386-96.
- [694] Dougados M. [The concept of reactive arthritis]. *Presse Med*. 1997 Feb 22;26(5):204-6.
- [695] Granfors K, Jalkanen S, Lindberg AA, Maki-Ikola O, von Essen R, Laheesmaa-Rantala R, et al. Salmonella lipopolysaccharide in synovial cells from patients with reactive arthritis. *Lancet*. 1990 Mar 24;335(8691):685-8.
- [696] Flores D, Marquez J, Garza M, Espinoza LR. Reactive arthritis: newer developments. *Rheum Dis Clin North Am*. 2003 Feb;29(1):37-59, vi.
- [697] Leirisalo-Repo M. Enteric infections and arthritis: clinical aspects. In: Calin A, Taurog JD, eds. *The Spondyloarthritides*. Oxford, UK: Oxford University Press 1998:59.
- [698] Toivanen A, Toivanen P. Reactive arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2004 Oct;18(5):689-703.
- [699] Kvien TK, Glennas A, Melby K, Granfors K, Andrup O, Karstensen B, et al. Reactive arthritis: incidence, triggering agents and clinical presentation. *J Rheumatol*. 1994 Jan;21(1):115-22.
- [700] Hannu T, Mattila L, Rautelin H, Pelkonen P, Lahdenne P, Siitonen A, et al. Campylobacter-triggered reactive arthritis: a population-based study. *Rheumatology (Oxford)*. 2002 Mar;41(3):312-8.
- [701] Michet CJ, Machado EB, Ballard DJ, McKenna CH. Epidemiology of Reiter's syndrome in Rochester, Minnesota: 1950-1980. *Arthritis Rheum*. 1988 Mar;31(3):428-31.
- [702] Cush JJ, Lipsky PE. Reiter's syndrome and reactive arthritis. In: Koopman WJ, ed. *Arthritis and allied conditions*. 14th ed. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins 2001:1324-44.
- [703] Leirisalo M, Skylv G, Kousa M, Voipio-Pulkki LM, Suoranta H, Nissila M, et al. Followup study on patients with Reiter's disease and reactive arthritis, with special reference to HLA-B27. *Arthritis Rheum*. 1982 Mar;25(3):249-59.
- [704] Olivieri I, Barozzi L, Favaro L, Pierro A, de Matteis M, Borghi C, et al. Dactylitis in patients with seronegative spondylarthropathy. Assessment by ultrasonography and magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum*. 1996 Sep;39(9):1524-8.
- [705] Olivieri I, Barozzi L, Pierro A, De Matteis M, Padula A, Pavlica P. Toe dactylitis in patients with spondyloarthropathy: assessment by magnetic resonance imaging. *J Rheumatol*. 1997 May;24(5):926-30.
- [706] Toivanen A. Managing reactive arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2000 Feb;39(2):117-9.
- [707] Rihl M, Klos A, Kohler L, Kuipers JG. Infection and musculoskeletal conditions: Reactive arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2006 Dec;20(6):1119-37.

- [708] Kotake S, Schumacher HR, Jr., Yarboro CH, Arayssi TK, Pando JA, Kanik KS, et al. In vivo gene expression of type 1 and type 2 cytokines in synovial tissues from patients in early stages of rheumatoid, reactive, and undifferentiated arthritis. *Proc Assoc Am Physicians*. 1997 May;109(3):286-301.
- [709] Fryden A, Bengtsson A, Foberg U, Svenungsson B, Castor B, Karnell A, et al. Early antibiotic treatment of reactive arthritis associated with enteric infections: clinical and serological study. *BMJ*. 1990 Dec 8;301(6764):1299-302.
- [710] Loch H, Kihlstrom E, Lindstrom FD. Reactive arthritis after Salmonella among medical doctors--study of an outbreak. *J Rheumatol*. 1993 May;20(5):845-8.
- [711] Bardin T, Enel C, Cornelis F, Salski C, Jorgensen C, Ward R, et al. Antibiotic treatment of venereal disease and Reiter's syndrome in a Greenland population. *Arthritis Rheum*. 1992 Feb;35(2):190-4.
- [712] Yli-Kerttula T, Luukkainen R, Yli-Kerttula U, Mottonen T, Hakola M, Korpela M, et al. Effect of a three month course of ciprofloxacin on the outcome of reactive arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2000 Jul;59(7):565-70.
- [713] Kvien TK, Gaston JS, Bardin T, Butrimiene I, Dijkmans BA, Leirisalo-Repo M, et al. Three month treatment of reactive arthritis with azithromycin: a EULAR double blind, placebo controlled study. *Ann Rheum Dis*. 2004 Sep;63(9):1113-9.
- [714] Wakefield D, McCluskey P, Verma M, Aziz K, Gatus B, Carr G. Ciprofloxacin treatment does not influence course or relapse rate of reactive arthritis and anterior uveitis. *Arthritis Rheum*. 1999 Sep;42(9):1894-7.
- [715] Yli-Kerttula T, Luukkainen R, Yli-Kerttula U, Mottonen T, Hakola M, Korpela M, et al. Effect of a three month course of ciprofloxacin on the late prognosis of reactive arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2003 Sep;62(9):880-4.
- [716] Verbeek J, Sengers MJ, Riemens L, Haafkens J. Patient expectations of treatment for back pain: a systematic review of qualitative and quantitative studies. *Spine*. 2004 Oct 15;29(20):2309-18.
- [717] Koehn CL, Esdaile JM. Patient education and self-management of musculoskeletal diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2008 Jun;22(3):395-405.
- [718] Barlow JH, Barefoot J. Group education for people with arthritis. *Patient Educ Couns*. 1996 Apr;27(3):257-67.
- [719] Conn VS, Hafdahl AR, Brown SA, Brown LM. Meta-analysis of patient education interventions to increase physical activity among chronically ill adults. *Patient Educ Couns*. 2008 Feb;70(2):157-72.
- [720] Gross M, Brandt KD. Educational support groups of patients with ankylosing spondylitis: a preliminary report. *Patient Couns Health Educ*. 1981 1st Quart;3(1):6-12.
- [721] Lubrano E, Helliwell P, Moreno P, Griffiths B, Emery P, Veale D. The assessment of knowledge in ankylosing spondylitis patients by a self-administered questionnaire. *Br J Rheumatol*. 1998 Apr;37(4):437-41.
- [722] Claudepierre P, Flipo RM, Sibilila J, Berthelot JM, Goupille P, Cortinovic S, et al. Patient knowledge of their disease: a French multicenter study in ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine*. 2004 Nov;71(6):550-6.
- [723] Basler HD, Rehfisch HP. Cognitive-behavioral therapy in patients with ankylosing spondylitis in a German self-help organization. *J Psychosom Res*. 1991;35(2-3):345-54.
- [724] Krauth C, Rieger J, Bonisch A, Ehlebracht-Konig I. [Costs and benefits of an education program for patients with ankylosing spondylitis as part of an inpatient rehabilitation programs-study design and first results]. *Z Rheumatol*. 2003;62(Suppl 2):II14-6.
- [725] Aaverns HL, Oxtoby J, Taylor HG, Jones PW, Dziedzic K, Dawes PT. Smoking and outcome in ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol*. 1996;25(3):138-42.
- [726] Doran MF, Brophy S, MacKay K, Taylor G, Calin A. Predictors of longterm outcome in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2003 Feb;30(2):316-20.

- [727] Ebringer A, Wilson C. The use of a low starch diet in the treatment of patients suffering from ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 1996 Jan;15 Suppl 1:62-6.
- [728] Appelboom T, Durez P. Effect of milk product deprivation on spondyloarthropathy. *Ann Rheum Dis*. 1994 Jul;53(7):481-2.
- [729] Conaghan PG, Brooks P. How to manage musculoskeletal conditions. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2008 Jun;22(3):387-94.
- [730] Gossec L, Dougados M, Phillips C, Hammoudeh M, de Vlam K, Pavelka K, et al. Dissemination and evaluation of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis: results of a study among 1507 rheumatologists. *Ann Rheum Dis*. 2008 Jun;67(6):782-8.
- [731] Kain T, Zochling J, Taylor A, Manolios N, Smith MD, Reed MD, et al. Evidence-based recommendations for the diagnosis of ankylosing spondylitis: results from the Australian 3E initiative in rheumatology. *Med J Aust*. 2008 Feb 18;188(4):235-7.
- [732] Wynn CB. Rehabilitation of the inflammatory arthropathies. *Proc R Soc Med* 1974;67:494-6.
- [733] Harper BE, Reveille JD. Spondyloarthritis: clinical suspicion, diagnosis, and sports. *Curr Sports Med Rep*. 2009 Jan-Feb;8(1):29-34.
- [734] Ammer K. Physiotherapy in seronegative spondyloarthropathies - a systematic review. *Eur J Phys Med Rehabil*. 1997;7:114-9.
- [735] van der Linden S, van Tubergen A, Hidding A. Physiotherapy in ankylosing spondylitis: what is the evidence? *Clin Exp Rheumatol*. 2002 Nov-Dec;20(6 Suppl 28):S60-4.
- [736] Fernandez-de-Las-Penas C, Alonso-Blanco C, Aguila-Maturana AM, Isabel-de-la-Lave-Rincon A, Molero-Sanchez A, Miangolarra-Page JC. Exercise and ankylosing spondylitis-which exercises are appropriate? a critical review. *Crit Rev Phys Rehabil Med*. 2006;18:39-61.
- [737] Ribeiro F, Leite M, Silva F, Sousa O. Exercício físico no tratamento da espondilite anquilosante: uma revisão sistemática. *Acta reum Port*. 2007;32:129-37.
- [738] Dagfinrud H, Hagen K. Physiotherapy interventions for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001(4):CD002822.
- [739] Dagfinrud H, Kvien TK, Hagen KB. Physiotherapy interventions for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004(4):CD002822.
- [740] Dagfinrud H, Kvien TK, Hagen KB. Physiotherapy interventions for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(1):CD002822.
- [741] Durmus D, Alayli G, Uzun O, Tander B, Canturk F, Bek Y, et al. Effects of two exercise interventions on pulmonary functions in the patients with ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine*. 2008 Dec 10.
- [742] Lee EN, Kim YH, Chung WT, Lee MS. Tai chi for disease activity and flexibility in patients with ankylosing spondylitis--a controlled clinical trial. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2008 Dec;5(4):457-62.
- [743] Durmus D, Alayli G, Cil E, Canturk F. Effects of a home-based exercise program on quality of life, fatigue, and depression in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int*. 2008 Nov 5.
- [744] Karapolat H, Akkoc Y, Sari I, Eyigor S, Akar S, Kirazli Y, et al. Comparison of group-based exercise versus home-based exercise in patients with ankylosing spondylitis: effects on Bath Ankylosing Spondylitis Indices, quality of life and depression. *Clin Rheumatol*. 2008 Jun;27(6):695-700.
- [745] Cagliyan A, Kotevoglou N, Onal T, Tekkus B, Kuran S. Does group exercise program add anything more to patients with ankylosing spondylitis? *J Back Musculoskeletal Rehabil*. 2007;20:79-85.
- [746] Ramos M, Osorio C, Garcia JM. Influencia de la terapia física mediante ejercicios en la evolución de la espondilite anquilosante. *Rehabilitación (Madr)* 1998;32:228-33.

- [747] ASAS (Assessment of SpondyloArthritis International Society). ASAS Questionnaire on Physiotherapy in Ankylosing Spondylitis (January, 2004). [cited 2009 Septiembre]; Available from: <http://www.asas-group.org>
- [748] Fernandez-de-Las-Penas C, Alonso-Blanco C, Alguacil-Diego IM, Miangolarra-Page JC. One-year follow-up of two exercise interventions for the management of patients with ankylosing spondylitis: a randomized controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil*. 2006 Jul;85(7):559-67.
- [749] Harvey L, Herbert R, Crosbie J. Does stretching induce lasting increases in joint ROM? A systematic review. *Physiother Res Int*. 2002;7(1):1-13.
- [750] Moseley AM, Herbert RD, Nightingale EJ, Taylor DA, Evans TM, Robertson GJ, et al. Passive stretching does not enhance outcomes in patients with plantarflexion contracture after cast immobilization for ankle fracture: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil*. 2005 Jun;86(6):1118-26.
- [751] Folpp H, Deall S, Harvey LA, Gwinn T. Can apparent increases in muscle extensibility with regular stretch be explained by changes in tolerance to stretch? *Aust J Physiother*. 2006;52(1):45-50.
- [752] Warburton DE, Nicol CW, Bredin SS. Health benefits of physical activity: the evidence. *CMAJ*. 2006 Mar 14;174(6):801-9.
- [753] Sallis RE. Exercise is medicine and physicians need to prescribe it! *Br J Sports Med*. 2009 Jan;43(1):3-4.
- [754] U.S. Department of Health & Human Services. 2008 Physical Activity Guidelines for Americans. [cited Septiembre 2009; Available from: www.health.gov
- [755] Quismorio FP, Jr. Pulmonary involvement in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Pulm Med*. 2006 Sep;12(5):342-5.
- [756] Faus-Riera S, Martinez-Pardo S, Blanch-Rubio J, Benito-Ruiz P, Duro-Pujol JC, Corominas-Torres JM. Muscle pathology in ankylosing spondylitis: clinical, enzymatic, electromyographic and histologic correlation. *J Rheumatol*. 1991 Sep;18(9):1368-71.
- [757] Hultgren S, Broman JE, Gudbjornsson B, Hetta J, Lindqvist U. Sleep disturbances in outpatients with ankylosing spondylitis: a questionnaire study with gender implications. *Scand J Rheumatol*. 2000;29(6):365-9.
- [758] Missaoui B, Revel M. Fatigue in ankylosing spondylitis. *Ann Readapt Med Phys*. 2006 Jul;49(6):305-8, 89-91.
- [759] Ince G, Sarpel T, Durgun B, Erdogan S. Effects of a multimodal exercise program for people with ankylosing spondylitis. *Phys Ther*. 2006 Jul;86(7):924-35.
- [760] Hidding A, van der Linden S, Boers M, Gielen X, de Witte L, Kester A, et al. Is group physical therapy superior to individualized therapy in ankylosing spondylitis? A randomized controlled trial. *Arthritis Care Res*. 1993 Sep;6(3):117-25.
- [761] Hidding A, van der Linden S, Gielen X, de Witte L, Dijkmans B, Moolenburgh D. Continuation of group physical therapy is necessary in ankylosing spondylitis: results of a randomized controlled trial. *Arthritis Care Res*. 1994 Jun;7(2):90-6.
- [762] Uhrin Z, Kuzis S, Ward MM. Exercise and changes in health status in patients with ankylosing spondylitis. *Arch Intern Med*. 2000 Oct 23;160(19):2969-75.
- [763] Santos H, Brophy S, Calin A. Exercise in ankylosing spondylitis: how much is optimum? *J Rheumatol*. 1998 Nov;25(11):2156-60.
- [764] Haskell WL, Lee IM, Pate RR, Powell KE, Blair SN, Franklin BA, et al. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Med Sci Sports Exerc*. 2007 Aug;39(8):1423-34.
- [765] Nelson ME, Rejeski WJ, Blair SN, Duncan PW, Judge JO, King AC, et al. Physical activity and public health in older adults: recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Med Sci Sports Exerc*. 2007 Aug;39(8):1435-45.

- [766] Fernandez-de-Las-Penas C, Alonso-Blanco C, Morales-Cabezas M, Miangolarra-Page JC. Two exercise interventions for the management of patients with ankylosing spondylitis: a randomized controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil*. 2005 Jun;84(6):407-19.
- [767] National Ankylosing Spondylitis Society (NASS). NASS Guide Book. [cited September 2009; Available from: <http://nass.co.uk>
- [768] Arthritis Reseach Campaing. [cited September 2009; Available from: <http://www.arc.org.uk>
- [769] Spondylitis Association of America. [cited Septiembre 2009; Available from: <http://www.spondylitis.org>
- [770] Dougados M, Revel M, Khan MA. Spondylarthropathy treatment: progress in medical treatment, physical therapy and rehabilitation. *Baillieres Clin Rheumatol*. 1998 Nov;12(4):717-36.
- [771] Mazieres B, Thevenon A, Coudeyre E, Chevalier X, Revel M, Rannou F. Adherence to, and results of, physical therapy programs in patients with hip or knee osteoarthritis. Development of French clinical practice guidelines. *Joint Bone Spine*. 2008 Oct;75(5):589-96.
- [772] Roddy E, Zhang W, Doherty M, Arden NK, Barlow J, Birrell F, et al. Evidence-based recommendations for the role of exercise in the management of osteoarthritis of the hip or knee--the MOVE consensus. *Rheumatology (Oxford)*. 2005 Jan;44(1):67-73.
- [773] Sundstrom B, Ekegard H, Sundelin G. Exercise habits among patients with ankylosing spondylitis. A questionnaire based survey in the County of Vasterbotten, Sweden. *Scand J Rheumatol*. 2002;31(3):163-7.
- [774] Falkenbach A. Disability motivates patients with ankylosing spondylitis for more frequent physical exercise. *Arch Phys Med Rehabil*. 2003 Mar;84(3):382-3.
- [775] Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther*. 2001 Aug;23(8):1296-310.
- [776] Friedrich M, Cermak T, Maderbacher P. The effect of brochure use versus therapist teaching on patients performing therapeutic exercise and on changes in impairment status. *Phys Ther*. 1996 Oct;76(10):1082-8.
- [777] Feldtkeller E. Do patient self-help organizations help? *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2002 Sep;16(4):667-73.
- [778] Barlow JH, Macey SJ, Struthers GR. Health locus of control, self-help and treatment adherence in relation to ankylosing spondylitis patients. *Patient Educ Couns*. 1993 May;20(2-3):153-66.
- [779] Elyan M, Khan MA. Does physical therapy still have a place in the treatment of ankylosing spondylitis? *Curr Opin Rheumatol*. 2008 May;20(3):282-6.
- [780] Oosterveld FG, Rasker JJ. Treating arthritis with locally applied heat or cold. *Semin Arthritis Rheum*. 1994 Oct;24(2):82-90.
- [781] Samborski W, Sobieska M, Mackiewicz T, Stratz T, Mennet M, Muller W. [Can thermal therapy of ankylosing spondylitis induce an activation of the disease?]. *Z Rheumatol*. 1992 May-Jun;51(3):127-31.
- [782] Barnatskii VV. [Peloid therapy in various temperature modes in rehabilitation of patients with seronegative spondylarthritis]. *Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult*. 2007 Mar-Apr(2):7-12.
- [783] Barnatskii VV. [Effects of radon and peloid therapy on functional condition and quality of life in patients with seronegative spondyloarthritis]. *Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult*. 2005 May-Jun(3):26-30.
- [784] Tarner IH, Muller-Ladner U, Uhlemann C, Lange U. The effect of mild whole-body hyperthermia on systemic levels of TNF-alpha, IL-1beta, and IL-6 in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 2009 Apr;28(4):397-402.
- [785] Metzger D, Zwingmann C, Protz W, Jackel WH. [Whole-body cryotherapy in rehabilitation of patients with rheumatoid diseases--pilot study]. *Rehabilitation (Stuttg)*. 2000 Apr;39(2):93-100.

- [786] Lange U, Uhlemann C, Muller-Ladner U. [Serial whole-body cryotherapy in the criostream for inflammatory rheumatic diseases. A pilot study]. *Med Klin (Munich)*. 2008 Jun 15;103(6):383-8.
- [787] Vlak T. [Spondyloarthropathies--clinical evaluation and physical therapy]. *Reumatizam*. 2004;51(2):29-33.
- [788] Gurcay E, Yuzer S, Eksioğlu E, Bal A, Cakci A. Stanger bath therapy for ankylosing spondylitis: illusion or reality? *Clin Rheumatol*. 2008 Jul;27(7):913-7.
- [789] Nienhuis RL, Hoekstra AJ. Transcutaneous electronic nerve stimulation in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 1984 Sep;27(9):1074-5.
- [790] Gemignani G, Olivieri I, Ruju G, Pasero G. Transcutaneous electrical nerve stimulation in ankylosing spondylitis: a double-blind study. *Arthritis Rheum*. 1991 Jun;34(6):788-9.
- [791] Devecerski G, Letic D, Teofilovski M, Teofilovski-Paparid G, Paparid B. The influence of a combination of infrared light with transcutaneous electric nerve stimulation in patients with cervical symptoms of ankylosing spondylitis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2003;84:E24.
- [792] Trotta F, Bassoli J, Manicardi S. Effect of pulsed magnetic fields on the pain of seronegative spondyloarthritis. *Bioelectrochem Bioenerg*. 1985;14:183-6.
- [793] Claisse RH, Baron JB, Fauchier P, Miaux Y. [Magnetotherapy in the treatment of ankylosing spondylarthritis]. *Acta Belg Med Phys*. 1986 Jan-Mar;9(1):15-36.
- [794] Gembitskii EV, Ermolina LM, Serebrianskii Iu E. [Evaluation of the efficacy of laser irradiation in the combined treatment of patients with Bechterew's disease]. *Ter Arkh*. 1989;61(8):83-7.
- [795] Lerner LA. [Effectiveness of laser therapy in Bechterew's disease]. *Ter Arkh*. 1988;60(4):134-6.
- [796] Lerner LA. [Laser therapy of seronegative spondyloarthritis]. *Ter Arkh*. 1987;59(4):86-8.
- [797] Politis C, Vroninks P, Fossion E. Arthroplasty for temporomandibular joint ankylosis secondary to ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 1987 Jun;6(2):264-9.
- [798] Manemi RV, Fasanmade A, Revington PJ. Bilateral ankylosis of the jaw treated with total alloplastic replacement using the TMJ concepts system in a patient with ankylosing spondylitis. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2009 Mar;47(2):159-61.
- [799] Chen D, Luo LP, Hong YB, Chen DD, Cai MX, Guo FL. [Controlled study on needle-pricking therapy combined with spinal massage for treatment of ankylosing spondylitis]. *Zhongguo Zhen Jiu*. 2008 Mar;28(3):163-6.
- [800] Kain T, Zochling J, Taylor A, Manolios N, Smith MD, Reed MD, et al. Evidence-based recommendations for the monitoring and treatment of ankylosing spondylitis: results from the Australian 3E initiative in rheumatology. *Int J Rheum Dis*. 2008;11:45-9.
- [801] Shvartzman P, Abelson A. Complications of chiropractic treatment for back pain. *Postgrad Med*. 1988 May 15;83(7):57-8, 61.
- [802] MacDermaid C, Mior S. Ankylosing spondylitis presenting to a chiropractic office: a report of two cases. *J Can Chiropr Assoc*. 2000;44:87-97.
- [803] Henderson S. Rehabilitation techniques in ankylosing spondylitis management: a case report. *J Can Chiropr Assoc*. 2003;47:161-7.
- [804] Rutherford SM, Nicolson CF, Crowther ER. Symptomatic improvement in function and disease activity in a patient with ankylosing spondylitis utilizing a course of chiropractic therapy: a prospective case study. *J Can Chiropr Assoc*. 2005;49:81-91.
- [805] Proctor D, LaFrance L. Chiropractic management of patients with ankylosing spondylitis. *Proceedings of the International Conference on Spinal Manipulation*; 1990 Mayo; Washington: Foundation for Chiropractic Education and Research; 1990. p. 456.
- [806] Rinsky LA, Reynolds GG, Jameson RM, Hamilton RD. A cervical spinal cord injury following chiropractic manipulation. *Paraplegia*. 1976;13:223-7.
- [807] Liao CC, Chen LR. Anterior and posterior fixation of a cervical fracture induced by chiropractic spinal manipulation in ankylosing spondylitis: a case report. *J Trauma*. 2007 Oct;63(4):E90-4.

- [808] Schmidley JW, Koch T. The noncerebrovascular complications of chiropractic manipulation. *Neurology*. 1984 May;34(5):684-5.
- [809] Mengshoel AM, Robinson HS. Clinical significance of specific spinal mobilization for patients with ankylosing spondylitis evaluated by quantitative assessments and patient interviews. *Disabil Rehabil*. 2008;30(5):355-64.
- [810] Harrison RA. Tolerance of pool therapy by ankylosing spondylitis patients with low vital capacities. *Physiotherapy*. 1981 Oct;67(10):296.
- [811] Sukenik S, Flusser D, Abu-Shakra M. The role of spa therapy in various rheumatic diseases. *Rheum Dis Clin North Am*. 1999 Nov;25(4):883-97.
- [812] van Tubergen A, van der Linden S. A brief history of spa therapy. *Ann Rheum Dis*. 2002 Mar;61(3):273-5.
- [813] Claudepierre P. Spa therapy for ankylosing spondylitis: still useful? *Joint Bone Spine*. 2005 Jul;72(4):283-5.
- [814] van Tubergen A, Hidding A. Spa and exercise treatment in ankylosing spondylitis: fact or fancy? *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2002 Sep;16(4):653-66.
- [815] Lehmann JE, De Lateur BJ. Diathermy and superficial heat, laser and cold therapy. In: Kottke EJ, Lehmann JE, eds. *Krusen's handbook of physical medicine and rehabilitation*. London: WB Saunders Company 1990:283-367.
- [816] Schmidt KL. Scientific basis of spa treatment in rheumatic diseases. *Rheumatol Eur*. 1995;24:136-40.
- [817] Cozzi F, Lazzarin P, Todesco S, Cima L. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation in healthy subjects undergoing mud-bath applications. *Arthritis Rheum*. 1995 May;38(5):724-6.
- [818] Shehata M, Schwarzmeier JD, Hilgarth M, Demirtas D, Richter D, Hubmann R, et al. Effect of combined spa-exercise therapy on circulating TGF-beta1 levels in patients with ankylosing spondylitis. *Wien Klin Wochenschr*. 2006 May;118(9-10):266-72.
- [819] Hafstrom I, Hallengren M. Physiotherapy in subtropic climate improves functional capacity and health-related quality of life in Swedish patients with rheumatoid arthritis and spondylarthropathies still after 6 months. *Scand J Rheumatol*. 2003;32(2):108-13.
- [820] Nghiem FT, Donohue JP. Rehabilitation in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2008 Mar;20(2):203-7.
- [821] Yurtkuran M, Ay A, Karakoc Y. Improvement of the clinical outcome in Ankylosing spondylitis by balneotherapy. *Joint Bone Spine*. 2005 Jul;72(4):303-8.
- [822] Van Tubergen A, Boonen A, Landewe R, Rutten-Van Molken M, Van Der Heijde D, Hidding A, et al. Cost effectiveness of combined spa-exercise therapy in ankylosing spondylitis: a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2002 Oct 15;47(5):459-67.
- [823] Allard P, Deligne J, Van Bockstael V, Duquesnoy B. Is spa therapy cost-effective in rheumatic disorders? *Rev Rhum Engl Ed*. 1998 Mar;65(3):173-80.
- [824] Codish S, Dobrovinsky S, Abu Shakra M, Flusser D, Sukenik S. Spa therapy for ankylosing spondylitis at the Dead Sea. *Isr Med Assoc J*. 2005 Jul;7(7):443-6.
- [825] Hashkes PJ. Beneficial effect of climatic therapy on inflammatory arthritis at Tiberias Hot Springs. *Scand J Rheumatol*. 2002;31(3):172-7.
- [826] Cozzi F, Podswiadek M, Cardinale G, Oliviero F, Dani L, Sfriso P, et al. Mud-bath treatment in spondylitis associated with inflammatory bowel disease--a pilot randomised clinical trial. *Joint Bone Spine*. 2007 Oct;74(5):436-9.
- [827] Spadaro A, De Luca T, Massimiani MP, Ceccarelli F, Riccieri V, Valesini G. Occupational therapy in ankylosing spondylitis: Short-term prospective study in patients treated with anti-TNF-alpha drugs. *Joint Bone Spine*. 2008 Jan;75(1):29-33.
- [828] Asociación Española de Normalización y Certificación (AENOR). [cited Septiembre 2009; Available from: www.aenor.es
- [829] García F. Tecnología en rehabilitación: ayudas técnicas. In: JL MM, ed. *Rehabilitación Médica*. Madrid: Aula Médica 1997:73-85.

- [830] García F, Flórez M. Rigidez articular: etiopatogenia, prevención y tratamiento. In: González Más R, ed. *Rehabilitación médica*. Madrid: Masson 1997:29-39.
- [831] Johnston RC, Smidt GL. Hip motion measurements for selected activities of daily living. *Clin Orthop Relat Res*. 1970 Sep-Oct;72:205-15.
- [832] Reimer J, Altschuler EL. Unilateral predominant toe walking gait in a patient with ankylosing spondylitis. *Am J Phys Med Rehabil*. 2008 Jan;87(1):84.
- [833] Mengshoel AM. Living with a fluctuating illness of ankylosing spondylitis: a qualitative study. *Arthritis Rheum*. 2008 Oct 15;59(10):1439-44.
- [834] Park YS, Kuh S, Cho YE, Kim YS. Treatment of cervical cord injury in ankylosing spondylitis. *J Korean Neurosurg Soc*. 2003;34:389-92.
- [835] Rowed DW. Management of cervical spinal cord injury in ankylosing spondylitis: the intervertebral disc as a cause of cord compression. *J Neurosurg*. 1992 Aug;77(2):241-6.
- [836] Bartleson JD, Cohen MD, Harrington TM, Goldstein NP, Ginsburg WW. Cauda equina syndrome secondary to long-standing ankylosing spondylitis. *Ann Neurol*. 1983 Dec;14(6):662-9.
- [837] Alaranta H, Luoto S, Konttinen YT. Traumatic spinal cord injury as a complication to ankylosing spondylitis. An extended report. *Clin Exp Rheumatol*. 2002 Jan-Feb;20(1):66-8.
- [838] Tico N, Ramon S, Garcia-Ortun F, Ramirez L, Castello T, Garcia-Fernandez L, et al. Traumatic spinal cord injury complicating ankylosing spondylitis. *Spinal Cord*. 1998 May;36(5):349-52.
- [839] Holden W, Taylor S, Stevens H, Wordsworth P, Bowness P. Neck pain is a major clinical problem in ankylosing spondylitis, and impacts on driving and safety. *Scand J Rheumatol*. 2005 Mar-Apr;34(2):159-60.
- [840] Jones JG, McCann J, Lassere MN. Driving and arthritis. *Br J Rheumatol*. 1991 Oct;30(5):361-4.
- [841] Bulstrode SJ. Car mirrors for drivers with restricted neck mobility. *Int Disabil Stud*. 1987;9(4):180-1.
- [842] Revel M, Rondier J, Amor B. Intérêt d'une orthèse de courbure lombaire dans le traitement de la pelvispondylite rhumatismale. In: Simon L, Hèrisson C, eds. *La spondylarthrite ankylosante : actualités nosologiques et thérapeutiques*. Paris: Masson 1988:155-9.
- [843] Taggard DA, Traynelis VC. Management of cervical spinal fractures in ankylosing spondylitis with posterior fixation. *Spine*. 2000 Aug 15;25(16):2035-9.
- [844] Grisolia A, Bell RL, Peltier LF. Fractures and dislocations of the spine complicating ankylosing spondylitis: a report of six cases. 1967. *Clin Orthop Relat Res*. 2004 May(422):129-34.
- [845] Belanger TA, Milam RAT, Roh JS, Bohlman HH. Cervicothoracic extension osteotomy for chin-on-chest deformity in ankylosing spondylitis. *J Bone Joint Surg Am*. 2005 Aug;87(8):1732-8.
- [846] Samartzis D, Anderson DG, Shen FH. Multiple and simultaneous spine fractures in ankylosing spondylitis: case report. *Spine*. 2005 Dec 1;30(23):E711-5.
- [847] Langeloo DD, Journee HL, Pavlov PW, de Kleuver M. Cervical osteotomy in ankylosing spondylitis: evaluation of new developments. *Eur Spine J*. 2006 Apr;15(4):493-500.
- [848] Dakhil-Jerew F, Derry F. Management of cervical spine fracture in patient with advanced ankylosing spondylitis using SOMI brace. *Injury Extra*. 2008;39:347-51.
- [849] Shen FH, Samartzis D. Successful nonoperative treatment of a three-column thoracic fracture in a patient with ankylosing spondylitis: existence and clinical significance of the fourth column of the spine. *Spine*. 2007 Jul 1;32(15):E423-7.
- [850] Band DA, Jones SD, Kennedy LG, Garrett SL, Porter J, Gay L, et al. Which patients with ankylosing spondylitis derive most benefit from an inpatient management program? *J Rheumatol*. 1997 Dec;24(12):2381-4.

- [851] Heikkilä S, Viitanen JV, Kautiainen H, Kauppi M. Sensitivity to change of mobility tests; effect of short term intensive physiotherapy and exercise on spinal, hip, and shoulder measurements in spondyloarthritis. *J Rheumatol*. 2000 May;27(5):1251-6.
- [852] Lubrano E, D'Angelo S, Parsons WJ, Serino F, Tanzillo AT, Olivieri I, et al. Effects of a combination treatment of an intensive rehabilitation program and etanercept in patients with ankylosing spondylitis: a pilot study. *J Rheumatol*. 2006 Oct;33(10):2029-34.
- [853] Helliwell PS, Abbott CA, Chamberlain MA. A randomised trial of three different physiotherapy regimes in ankylosing spondylitis. *Physiotherapy*. 1996;82:85-90.
- [854] Lubrano E, D'Angelo S, Parsons WJ, Corbi G, Ferrara N, Rengo F, et al. Effectiveness of rehabilitation in active ankylosing spondylitis assessed by the ASAS response criteria. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Nov;46(11):1672-5.
- [855] Schattman L, Gyselbrecht L, De Clercq L, Mielants H. Treatment of refractory inflammatory monoarthritis in ankylosing spondylitis by intraarticular injection of infliximab. *J Rheumatol*. 2006 Jan;33(1):82-5.
- [856] Ahern MJ, Campbell DG, Weedon H, Papangelis V, Smith MD. Effect of intra-articular infliximab on synovial membrane pathology in a patient with a seronegative spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2008 Sep;67(9):1339-42.
- [857] Mulero J, Andréu JL. Radiosinovectomía con Itrio (Rodilla). In: Panamericana M, ed. *Monografías SER (Técnicas de Diagnóstico y Tratamiento en Reumatología)* 2004.
- [858] Stucki G, Bozzone P, Treuer E, Wassmer P, Felder M. Efficacy and safety of radionuclide synovectomy with Yttrium-90: a retrospective long-term analysis of 164 applications in 82 patients. *Br J Rheumatol* 1993;32:383-6.
- [859] Jahangier ZN, Jacobs JW, Lafeber FP, Moolenburgh JD, Swen WA, Bruyn GA, et al. Is radiation synovectomy for arthritis of the knee more effective than intraarticular treatment with glucocorticoids? Results of an eighteen-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Arthritis Rheum*. 2005 Nov;52(11):3391-402.
- [860] Jahangier ZN, Jacobs JW, van Isselt JW, Bijlsma JW. Persistent synovitis treated with radiation synovectomy using yttrium-90: a retrospective evaluation of 83 procedures for 45 patients. *Br J Rheumatol*. 1997 Aug;36(8):861-9.
- [861] Gumpel J. Irradiation of the knee with Yttrium-89: results 2 years after treatment. *Ann Rheum Dis*. 1977;36:285.
- [862] Bessant R, Steuer A, Rigby S, Gumpel M. Osmic acid revisited: factors that predict a favourable response. *Rheumatology (Oxford)*. 2003 Sep;42(9):1036-43.
- [863] Thomasen E. Vertebral osteotomy for correction of kyphosis in ankylosing spondylitis. *Clin Orthop Relat Res*. 1985 Apr(194):142-52.
- [864] Simmons ED, DiStefano RJ, Zheng Y, Simmons EH. Thirty-six years experience of cervical extension osteotomy in ankylosing spondylitis: techniques and outcomes. *Spine*. 2006 Dec 15;31(26):3006-12.
- [865] Min K, Hahn F, Leonardi M. Lumbar spinal osteotomy for kyphosis in ankylosing spondylitis: the significance of the whole body kyphosis angle. *J Spinal Disord Tech*. 2007 Apr;20(2):149-53.
- [866] Van Royen BJ, De Gast A. Lumbar osteotomy for correction of thoracolumbar kyphotic deformity in ankylosing spondylitis. A structured review of three methods of treatment. *Ann Rheum Dis*. 1999 Jul;58(7):399-406.
- [867] Bradford DS, Schumacher WL, Lonstein JE, Winter RB. Ankylosing spondylitis: experience in surgical management of 21 patients. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1987 Apr;12(3):238-43.
- [868] Camargo FP, Cordeiro EN, Napoli MM. Corrective osteotomy of the spine in ankylosing spondylitis. Experience with 66 cases. *Clin Orthop Relat Res*. 1986 Jul(208):157-67.
- [869] Weale AE, Marsh CH, Yeoman PM. Secure fixation of lumbar osteotomy. Surgical experience with 50 patients. *Clin Orthop Relat Res*. 1995 Dec(321):216-22.

- [870] van Royen BJ, de Kleuver M, Slot GH. Polysegmental lumbar posterior wedge osteotomies for correction of kyphosis in ankylosing spondylitis. *Eur Spine J.* 1998;7(2):104-10.
- [871] van Royen BJ, Slot GH. Closing-wedge posterior osteotomy for ankylosing spondylitis. Partial corporectomy and transpedicular fixation in 22 cases. *J Bone Joint Surg Br.* 1995 Jan;77(1):117-21.
- [872] Hehne HJ, Zielke K, Bohm H. Polysegmental lumbar osteotomies and transpedicled fixation for correction of long-curved kyphotic deformities in ankylosing spondylitis. Report on 177 cases. *Clin Orthop Relat Res.* 1990 Sep(258):49-55.
- [873] Halm H, Metz-Stavenhagen P, Zielke K. Results of surgical correction of kyphotic deformities of the spine in ankylosing spondylitis on the basis of the modified arthritis impact measurement scales. *Spine (Phila Pa 1976).* 1995 Jul 15;20(14):1612-9.
- [874] Thiranont N, Netrawichien P. Transpedicular decancellation closed wedge vertebral osteotomy for treatment of fixed flexion deformity of spine in ankylosing spondylitis. *Spine (Phila Pa 1976).* 1993 Dec;18(16):2517-22.
- [875] Chen IH, Chien JT, Yu TC. Transpedicular wedge osteotomy for correction of thoracolumbar kyphosis in ankylosing spondylitis: experience with 78 patients. *Spine (Phila Pa 1976).* 2001 Aug 15;26(16):E354-60.
- [876] Kim KT, Suk KS, Cho YJ, Hong GP, Park BJ. Clinical outcome results of pedicle subtraction osteotomy in ankylosing spondylitis with kyphotic deformity. *Spine (Phila Pa 1976).* 2002 Mar 15;27(6):612-8.
- [877] Niemeyer T, Hackenberg L, Bullmann V, Liljenqvist U, Halm H. [Technique and results of monosegmental transpedicular subtraction osteotomy in patients with ankylosing spondylitis and fixed kyphotic deformity of the spine]. *Z Orthop Ihre Grenzgeb.* 2002 Mar-Apr;140(2):176-81.
- [878] Weatherley C, Jaffray D, Terry A. Vascular complications associated with osteotomy in ankylosing spondylitis: a report of two cases. *Spine.* 1988 Jan;13(1):43-6.
- [879] Apple DF, Jr., Anson C. Spinal cord injury occurring in patients with ankylosing spondylitis: a multicenter study. *Orthopedics.* 1995 Oct;18(10):1005-11.
- [880] Einsiedel T, Kleimann M, Nothofer W, Neugebauer R. [Special considerations in therapy of injuries of the cervical spine in ankylosing spondylitis (Bechterew disease)]. *Unfallchirurg.* 2001 Dec;104(12):1129-33.
- [881] Walker LG, Sledge CB. Total hip arthroplasty in ankylosing spondylitis. *Clin Orthop Relat Res.* 1991 Jan(262):198-204.
- [882] Ingvarsson T, Hagglund G, Jonsson H, Jr., Lohmander LS. Incidence of total hip replacement for primary osteoarthritis in Iceland 1982-1996. *Acta Orthop Scand.* 1999 Jun;70(3):229-33.
- [883] Furnes O, Lie SA, Espehaug B, Vollset SE, Engesaeter LB, Havelin LI. Hip disease and the prognosis of total hip replacements. A review of 53,698 primary total hip replacements reported to the Norwegian Arthroplasty Register 1987-99. *J Bone Joint Surg Br.* 2001 May;83(4):579-86.
- [884] Sweeney S, Gupta R, Taylor G, Calin A. Total hip arthroplasty in ankylosing spondylitis: outcome in 340 patients. *J Rheumatol.* 2001 Aug;28(8):1862-6.
- [885] Kilgus DJ, Namba RS, Gorek JE, Cracchiolo A, 3rd, Amstutz HC. Total hip replacement for patients who have ankylosing spondylitis. The importance of the formation of heterotopic bone and of the durability of fixation of cemented components. *J Bone Joint Surg Am.* 1990 Jul;72(6):834-9.
- [886] Wilde AH, Collins HR, Mackenzie AH. Reankylosis of the hip joint in ankylosing spondylitis after total hip replacement. *Arthritis Rheum.* 1972 Sep-Oct;15(5):493-6.
- [887] Brinker MR, Rosenberg AG, Kull L, Cox DD. Primary noncemented total hip arthroplasty in patients with ankylosing spondylitis. Clinical and radiographic results at an average follow-up period of 6 years. *J Arthroplasty.* 1996 Oct;11(7):802-12.

- [888] Bhan S, Malhotra R. Bipolar hip arthroplasty in ankylosing spondylitis. *Arch Orthop Trauma Surg.* 1996;115(2):94-9.
- [889] Diaz de Rada P, Barroso-Diaz JL, Valenti JR. Follow-up of the outcome of hip arthroplasty in patients with ankylosing spondylitis. *Rev Ortop Traumatol.* 2004;48:340-4.
- [890] Sochart DH, Porter ML. Long-term results of total hip replacement in young patients who had ankylosing spondylitis. Eighteen to thirty-year results with survivorship analysis. *J Bone Joint Surg Am.* 1997 Aug;79(8):1181-9.
- [891] Carpintero P, Lluch M. Tratamiento quirúrgico de las espondiloartropatías. *Rev Esp Reumatol.* 1995;22(252-7).
- [892] Schuler B, Dihlmann W. [Results of x-ray treatment in ankylosing spondylitis]. *Verh Dtsch Ges Rheumatol.* 1969;1:124-32.
- [893] Wilkinson M, Bywaters EG. Clinical features and course of ankylosing spondylitis; as seen in a follow-up of 222 hospital referred cases. *Ann Rheum Dis.* 1958 Jun;17(2):209-28.
- [894] Fulton JS. Ankylosing spondylitis. *Clin Radiol.* 1961 Apr;12:132-5.
- [895] Desmarais MH. Radiotherapy in arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1953 Mar;12(1):25-8.
- [896] Brown WM, Doll R. Mortality from cancer and other causes after radiotherapy for ankylosing spondylitis. *Br Med J.* 1965 Dec 4;2(5474):1327-32.
- [897] Weiss HA, Darby SC, Doll R. Cancer mortality following X-ray treatment for ankylosing spondylitis. *Int J Cancer.* 1994 Nov 1;59(3):327-38.
- [898] Weiss HA, Darby SC, Fearn T, Doll R. Leukemia mortality after X-ray treatment for ankylosing spondylitis. *Radiat Res.* 1995 Apr;142(1):1-11.
- [899] Kaprove RE, Little AH, Graham DC, Rosen PS. Ankylosing spondylitis: survival in men with and without radiotherapy. *Arthritis Rheum.* 1980 Jan;23(1):57-61.
- [900] Nekolla EA, Kellerer AM, Kuse-Isingschulte M, Eder E, Spiess H. Malignancies in patients treated with high doses of radium-224. *Radiat Res.* 1999 Dec;152(6 Suppl):S3-7.
- [901] Koch W. [Indications and results of radium 224 (thorium X) therapy of ankylosing spondylitis]. *Z Orthop Ihre Grenzgeb.* 1978 Aug;116(4):608-16.
- [902] Schmitt E. [Long-term study on the therapeutic effect of radium 224 in Bechterew's disease]. *Z Orthop Ihre Grenzgeb.* 1978 Aug;116(4):621-4.
- [903] Schmitt E, Ruckbeil C, Wick RR. Long-term clinical investigation of patients with ankylosing spondylitis treated with 224Ra. *Health Phys.* 1983;44 Suppl 1:197-202.
- [904] Knop J, Stritzke P, Heller M, Redeker S, Crone-Munzebrock W. [Results of radium 224 therapy in ankylosing spondylitis (Strumpell-Marie-Bechterew disease)]. *Z Rheumatol.* 1982 Nov-Dec;41(6):272-5.
- [905] Redeker S, Crone-Munzebrock W, Weh L, Montz R. [Scintigraphic, radiologic and clinical results after radium 224 therapy in 53 patients with ankylosing spondylitis]. *Beitr Orthop Traumatol.* 1982 Apr;29(4):218-33.
- [906] Biskop M, Arnold W, Weber C, Reinwald AK, Reinwald H. [Can radium 224 (thorium X) effect the progression of Bechterew's disease?]. *Beitr Orthop Traumatol.* 1983 Jul;30(7):374-81.
- [907] Wick RR, Nekolla EA, Gossner W, Kellerer AM. Late effects in ankylosing spondylitis patients treated with 224Ra. *Radiat Res.* 1999 Dec;152(6 Suppl):S8-S11.
- [908] Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol.* 2005 Sep;140(3):509-16.
- [909] Bañares A, Jover JA, Fernandez-Gutierrez B, Benitez del Castillo JM, Garcia J, Vargas E, et al. Patterns of uveitis as a guide in making rheumatologic and immunologic diagnoses. *Arthritis Rheum.* 1997 Feb;40(2):358-70.
- [910] Derhaag PJ, Linssen A, Broekema N, de Waal LP, Feltkamp TE. A familial study of the inheritance of HLA-B27-positive acute anterior uveitis. *Am J Ophthalmol.* 1988 Jun 15;105(6):603-6.

- [911] Munoz-Fernandez S, de Miguel E, Cobo-Ibanez T, Madero R, Ferreira A, Hidalgo MV, et al. Enthesis inflammation in recurrent acute anterior uveitis without spondylarthritis. *Arthritis Rheum*. 2009 Jul;60(7):1985-90.
- [912] 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.
- [913] Monnet D, Moachon L, Dougados M, Brezin AP. Severe uveitis in an HLA-B27-positive patient with ankylosing spondylitis. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2006 Jul;2(7):393-7.
- [914] Suhler EB, Martin TM, Rosenbaum JT. HLA-B27-associated uveitis: overview and current perspectives. *Curr Opin Ophthalmol*. 2003 Dec;14(6):378-83.
- [915] Henkind P, Gold DH. Ocular manifestations of rheumatic disorders. Natural and iatrogenic. *Rheumatology*. 1973 1973;4(0):13-59.
- [916] Banares AA, Jover JA, Fernandez-Gutierrez B, Benitez del Castillo JM, Garcia J, Gonzalez F, et al. Bowel inflammation in anterior uveitis and spondyloarthropathy. *J Rheumatol*. 1995 Jun;22(6):1112-7.
- [917] McCannel CA, Holland GN, Helm CJ, Cornell PJ, Winston JV, Rimmer TG. Causes of uveitis in the general practice of ophthalmology. UCLA Community-Based Uveitis Study Group. *Am J Ophthalmol*. 1996 Jan;121(1):35-46.
- [918] Linssen A, Rothova A, Valkenburg HA, Dekker-Saeys AJ, Luyendijk L, Kijlstra A, et al. The lifetime cumulative incidence of acute anterior uveitis in a normal population and its relation to ankylosing spondylitis and histocompatibility antigen HLA-B27. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1991 Aug;32(9):2568-78.
- [919] Brewerton DA, Caffrey M, Nicholls A, Walters D, James DC. Acute anterior uveitis and HL-A 27. *Lancet*. 1973 Nov 3;302(7836):994-6.
- [920] Wakefield D, Montanaro A, McCluskey P. Acute anterior uveitis and HLA-B27. *Surv Ophthalmol*. 1991 Nov-Dec;36(3):223-32.
- [921] Chang JH, McCluskey PJ, Wakefield D. Acute anterior uveitis and HLA-B27. *Surv Ophthalmol*. 2005 Jul-Aug;50(4):364-88.
- [922] Muñoz-Fernandez S, Martin-Mola E. Uveitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2006 Jun;20(3):487-505.
- [923] Cobo-Ibañez T, del Carmen Ordoñez M, Munoz-Fernandez S, Madero-Prado R, Martin-Mola E. Do TNF-blockers reduce or induce uveitis? *Rheumatology (Oxford)*. 2008 May;47(5):731-2.
- [924] El-Shabrawi Y, Hermann J. Anti-tumor necrosis factor-alpha therapy with infliximab as an alternative to corticosteroids in the treatment of human leukocyte antigen B27-associated acute anterior uveitis. *Ophthalmology*. 2002 2002 Dec;109(12):2342-6.
- [925] Benitez-del-Castillo JM, Martinez-de-la-Casa JM, Pato-Cour E, Mendez-Fernandez R, Lopez-Abad C, Matilla M, et al. Long-term treatment of refractory posterior uveitis with anti-TNFalpha (infliximab). *Eye*. 2005 Aug;19(8):841-5.
- [926] Lindstedt EW, Baarsma GS, Kuijpers RW, van Hagen PM. Anti-TNF-alpha therapy for sight threatening uveitis. *Br J Ophthalmol*. 2005 May;89(5):533-6.
- [927] Rosenbaum JT, Smith JR. Anti-TNF therapy for eye involvement in spondyloarthropathy. *Clin Exp Rheumatol*. 2002 2002 Nov-Dec;20(6 Suppl 28):S143-5.
- [928] Foster CS, Tufail F, Waheed NK, Chu D, Miserocchi E, Baltatzis S, et al. Efficacy of etanercept in preventing relapse of uveitis controlled by methotrexate. *Arch Ophthalmol*. 2003 Apr;121(4):437-40.
- [929] Stern RS, Nijsten T, Feldman SR, Margolis DJ, Rolstad T. Psoriasis is common, carries a substantial burden even when not extensive, and is associated with widespread treatment dissatisfaction. *J Investig Dermatol Symp Proc*. 2004 Mar;9(2):136-9.
- [930] Christopher E, Mrowietz U. Psoriasis. In: Freedberg, Eisen, Wolff, Austen, Goldsmith, Katz, et al., eds. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*: McGraw-Hill 1999:595-21.
- [931] Baker H, Wilkinson DS. Psoriasis. In: Rook A, Wilkinson DS, Ebling FJG, eds. *Textbook of Dermatology*. Oxford: Blackwell Scientific Publications 1972:1315-67.

- [932] Mallbris L, Ritchlin CT, Stahle M. Metabolic disorders in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2006 Oct;8(5):355-63.
- [933] Mallbris L, Granath F, Hamsten A, Stahle M. Psoriasis is associated with lipid abnormalities at the onset of skin disease. *J Am Acad Dermatol*. 2006 Apr;54(4):614-21.
- [934] Prodanovich S, Kirsner RS, Kravetz JD, Ma F, Martinez L, Federman DG. Association of psoriasis with coronary artery, cerebrovascular, and peripheral vascular diseases and mortality. *Arch Dermatol*. 2009 Jun;145(6):700-3.
- [935] Van Voorhees AS, Fried R. Depression and quality of life in psoriasis. *Postgrad Med*. 2009 Jul;121(4):154-61.
- [936] Griffiths CE, Camp RD, Barker JN. Psoriasis. In: Burns DA, Breathnach SM, Cox NH, Griffiths CE, eds. *Rook's textbook of dermatology*. Oxford: Blackwell Science 2004:35-69.
- [937] Williamson L, Dalbeth N, Dockerty JL, Gee BC, Weatherall R, Wordsworth BP. Extended report: nail disease in psoriatic arthritis--clinically important, potentially treatable and often overlooked. *Rheumatology (Oxford)*. 2004 Jun;43(6):790-4.
- [938] Feldman SR, Krueger GG. Psoriasis assessment tools in clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 2005 Mar;64 Suppl 2:ii65-8; discussion ii9-73.
- [939] Feldman SR. A quantitative definition of severe psoriasis for use in clinical trials. *J Dermatolog Treat*. 2004 Jan;15(1):27-9.
- [940] Ramsay B, Lawrence CM. Measurement of involved surface area in patients with psoriasis. *Br J Dermatol*. 1991 Jun;124(6):565-70.
- [941] Yune YM, Park SY, Oh HS, Kim DJ, Yoo DS, Kim IH, et al. Objective assessment of involved surface area in patients with psoriasis. *Skin Res Technol*. 2003 Nov;9(4):339-42.
- [942] Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis--oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica*. 1978;157(4):238-44.
- [943] Rich P, Scher RK. Nail Psoriasis Severity Index: a useful tool for evaluation of nail psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2003 Aug;49(2):206-12.
- [944] Feldman SR, Fleischer AB, Jr., Reboussin DM, Rapp SR, Exum ML, Clark AR, et al. The self-administered psoriasis area and severity index is valid and reliable. *J Invest Dermatol*. 1996 Jan;106(1):183-6.
- [945] Langley RG, Ellis CN. Evaluating psoriasis with Psoriasis Area and Severity Index, Psoriasis Global Assessment, and Lattice System Physician's Global Assessment. *J Am Acad Dermatol*. 2004 Oct;51(4):563-9.
- [946] Berth-Jones J, Grotzinger K, Rainville C, Pham B, Huang J, Daly S, et al. A study examining inter- and intrarater reliability of three scales for measuring severity of psoriasis: Psoriasis Area and Severity Index, Physician's Global Assessment and Lattice System Physician's Global Assessment. *Br J Dermatol*. 2006 Oct;155(4):707-13.
- [947] van de Kerkhof PC, Franssen ME. Psoriasis of the scalp. Diagnosis and management. *Am J Clin Dermatol*. 2001;2(3):159-65.
- [948] Ashcroft DM, Wan Po AL, Williams HC, Griffiths CE. Clinical measures of disease severity and outcome in psoriasis: a critical appraisal of their quality. *Br J Dermatol*. 1999 Aug;141(2):185-91.
- [949] Gladman DD, Schentag CT, Tom BD, Chandran V, Brockbank J, Rosen C, et al. Development and initial validation of a screening questionnaire for psoriatic arthritis: the Toronto Psoriatic Arthritis Screen (ToPAS). *Ann Rheum Dis*. 2009 Apr;68(4):497-501.
- [950] Mease PJ. Assessment tools in psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2008 Jul;35(7):1426-30.
- [951] Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol*. 1994 May;19(3):210-6.
- [952] Vanaclocha F, Puig L, Dauden E, Escudero J, Hernanz JM, Ferrandiz C, et al. [Validation of the Spanish version of the Psoriasis Disability Index questionnaire in assessing the quality of life of patients with moderate-severe psoriasis]. *Actas Dermosifiliogr*. 2005 Dec;96(10):659-68.
- [953] Finlay AY, Khan GK, Luscombe DK, Salek MS. Validation of Sickness Impact Profile and Psoriasis Disability Index in Psoriasis. *Br J Dermatol*. 1990 Dec;123(6):751-6.

- [954] Both H, Essink-Bot ML, Busschbach J, Nijsten T. Critical review of generic and dermatology-specific health-related quality of life instruments. *J Invest Dermatol*. 2007 Dec;127(12):2726-39.
- [955] Jones-Caballero M, Penas PF, Garcia-Diez A, Badia X, Chren MM. The Spanish version of Skindex-29. *Int J Dermatol*. 2000 Dec;39(12):907-12.
- [956] Dubertret L, Mrowietz U, Ranki A, van de Kerkhof PC, Chimenti S, Lotti T, et al. European patient perspectives on the impact of psoriasis: the EUOPSO patient membership survey. *Br J Dermatol*. 2006 Oct;155(4):729-36.
- [957] Gupta MA, Gupta AK. The Psoriasis Life Stress Inventory: a preliminary index of psoriasis-related stress. *Acta Derm Venereol*. 1995 May;75(3):240-3.
- [958] Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI, Nast A, et al. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009 Oct;23 Suppl 2:1-70.
- [959] Yamauchi PS, Rizk D, Lowe NJ. Retinoid therapy for psoriasis. *Dermatol Clin*. 2004 Oct;22(4):467-76, x.
- [960] Flytstrom I, Stenberg B, Svensson A, Bergbrant IM. Methotrexate vs. ciclosporin in psoriasis: effectiveness, quality of life and safety. A randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2008 Jan;158(1):116-21.
- [961] Faerber L, Braeutigam M, Weidinger G, Mrowietz U, Christophers E, Schulze HJ, et al. Cyclosporine in severe psoriasis. Results of a meta-analysis in 579 patients. *Am J Clin Dermatol*. 2001;2(1):41-7.
- [962] Gottlieb AB, Evans R, Li S, Dooley LT, Guzzo CA, Baker D, et al. Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2004 Oct;51(4):534-42.
- [963] Menter A, Tying SK, Gordon K, Kimball AB, Leonardi CL, Langley RG, et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol*. 2008 Jan;58(1):106-15.
- [964] Keighley MR, Stockbrugger RW. Inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003 Nov;18 Suppl 3:66-70.
- [965] Lashner BA, Kirsner JB. The epidemiology of inflammatory bowel disease: are we learning anything new? *Gastroenterology*. 1992 Aug;103(2):696-8.
- [966] Crumbock SC, Loeb SJ, Fick DM. Physical activity, stress, disease activity, and quality of life in adults with Crohn disease. *Gastroenterol Nurs*. 2009 May-Jun;32(3):188-95.
- [967] Irvine EJ. Quality of life of patients with ulcerative colitis: past, present, and future. *Inflamm Bowel Dis*. 2008 Apr;14(4):554-65.
- [968] Odes S. How expensive is inflammatory bowel disease? A critical analysis. *World J Gastroenterol*. 2008 Nov 21;14(43):6641-7.
- [969] Pajares JM, Gisbert JP. Epidemiología de la enfermedad inflamatoria intestinal en España. Una revisión sistemática. *Rev esp enferm dig*. 2001;93(1):9-14.
- [970] Sicilia B, Vicente R, Gomollon F. Enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa: discusión de la epidemiología clásica. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2009;39(4).
- [971] Jowett SL, Seal CJ, Pearce MS, Phillips E, Gregory W, Barton JR, et al. Influence of dietary factors on the clinical course of ulcerative colitis: a prospective cohort study. *Gut*. 2004 Oct;53(10):1479-84.
- [972] Jowett SL, Seal CJ, Phillips E, Gregory W, Barton JR, Welfare MR. Dietary beliefs of people with ulcerative colitis and their effect on relapse and nutrient intake. *Clin Nutr*. 2004 Apr;23(2):161-70.
- [973] van Outryve M, Toussaint J. Loperamide oxide for the treatment of chronic diarrhoea in Crohn's disease. *J Int Med Res*. 1995 Sep-Oct;23(5):335-41.
- [974] Cohen LD, Levitt MD. A comparison of the effect of loperamide in oral or suppository form vs placebo in patients with ileo-anal pouches. *Colorectal Dis*. 2001 Mar;3(2):95-9.

- [975] Andersson H, Bosaeus I, Hellberg R, Hulten L. Effect of a low-fat diet and antidiarrhoeal agents on bowel habits after excisional surgery for classical Crohn's disease. *Acta Chir Scand*. 1982;148(3):285-90.
- [976] Engbaek J, Ersboll J, Faurby V, Binder V, Riis P. The constipating effect of diphenoxylate (Retardinr) in ulcerative colitis. A double-blind controlled trial. *Scand J Gastroenterol*. 1975;10(7):695-8.
- [977] Steinhart AH, Hemphill D, Greenberg GR. Sulfasalazine and mesalazine for the maintenance therapy of Crohn's disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 1994 Dec;89(12):2116-24.
- [978] Sutherland L, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(2):CD000544.
- [979] Sutherland L, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(2):CD000543.
- [980] Wright JP, O'Keefe EA, Cuming L, Jaskiewicz K. Olsalazine in maintenance of clinical remission in patients with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci*. 1993 Oct;38(10):1837-42.
- [981] Prefontaine E, Sutherland LR, Macdonald JK, Cepoiu M. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(1):CD000067.
- [982] Timmer A, McDonald JW, Macdonald JK. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007(1):CD000478.
- [983] Alfadhli AA, McDonald JW, Feagan BG. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005(1):CD003459.
- [984] McDonald JW, Feagan BG, Jewell D, Brynskov J, Stange EF, Macdonald JK. Cyclosporine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005(2):CD000297.
- [985] Baumgart DC, Macdonald JK, Feagan B. Tacrolimus (FK506) for induction of remission in refractory ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(3):CD007216.
- [986] Hart AL, Plamondon S, Kamm MA. Topical tacrolimus in the treatment of perianal Crohn's disease: exploratory randomized controlled trial. *Inflamm Bowel Dis*. 2007 Mar;13(3):245-53.
- [987] Orth T, Peters M, Schlaak JF, Krummenauer F, Wanitschke R, Mayet WJ, et al. Mycophenolate mofetil versus azathioprine in patients with chronic active ulcerative colitis: a 12-month pilot study. *Am J Gastroenterol*. 2000 May;95(5):1201-7.
- [988] Neurath MF, Wanitschke R, Peters M, Krummenauer F, Meyer zum Buschenfelde KH, Schlaak JF. Randomised trial of mycophenolate mofetil versus azathioprine for treatment of chronic active Crohn's disease. *Gut*. 1999 May;44(5):625-8.
- [989] Benchimol EI, Seow CH, Steinhart AH, Griffiths AM. Traditional corticosteroids for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(2):CD006792.
- [990] Seow CH, Benchimol EI, Griffiths AM, Otley AR, Steinhart AH. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(3):CD000296.
- [991] Rahimi R, Nikfar S, Rezaie A, Abdollahi M. A meta-analysis of antibiotic therapy for active ulcerative colitis. *Dig Dis Sci*. 2007 Nov;52(11):2920-5.
- [992] Rahimi R, Nikfar S, Rezaie A, Abdollahi M. A meta-analysis of broad-spectrum antibiotic therapy in patients with active Crohn's disease. *Clin Ther*. 2006 Dec;28(12):1983-8.
- [993] Lawson MM, Thomas AG, Akobeng AK. Tumour necrosis factor alpha blocking agents for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;3:CD005112.
- [994] Boonen A, van der Linden SM. The burden of ankylosing spondylitis. *J Rheumatol Suppl*. 2006 Sep;78:4-11.
- [995] van der Linden SM, Valkenburg HA, de Jongh BM, Cats A. The risk of developing ankylosing spondylitis in HLA-B27 positive individuals. A comparison of relatives of spondylitis patients with the general population. *Arthritis Rheum*. 1984 Mar;27(3):241-9.

- [996] Boyer GS, Templin DW, Cornoni-Huntley JC, Everett DF, Lawrence RC, Heyse SF, et al. Prevalence of spondyloarthropathies in Alaskan Eskimos. *J Rheumatol.* 1994 Dec;21(12):2292-7.
- [997] Wigley RD, Zhang NZ, Zeng QY, Shi CS, Hu DW, Couchman K, et al. Rheumatic diseases in China: ILAR-China study comparing the prevalence of rheumatic symptoms in northern and southern rural populations. *J Rheumatol.* 1994 Aug;21(8):1484-90.
- [998] Gofton JP, Bennett PH, Smythe HA, Decker JL. Sacroiliitis and ankylosing spondylitis in North American Indians. *Ann Rheum Dis.* 1972 Nov;31(6):474-81.
- [999] Dernis-Labous E, Messow M, Dougados M. Assessment of fatigue in the management of patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2003;42(15):23-8.
- [1000] Gran JT, Husby G. Ankylosing spondylitis in women. *Semin Arthritis Rheum.* 1990 Apr;19(5):303-12.
- [1001] Salaffi F, Stancati A, Silvestri CA, Ciapetti A, Grassi W. Minimal clinically important changes in chronic musculoskeletal pain intensity measured on a numerical rating scale. *Eur J Pain.* 2004 Aug;8(4):283-91.
- [1002] Jones SD, Steiner A, Garrett SL, Calin A. The Bath Ankylosing Spondylitis Patient Global Score (BAS-G). *Br J Rheumatol.* 1996 Jan;35(1):66-71.
- [1003] Pavy S, Brophy S, Calin A. Establishment of the minimum clinically important difference for the bath ankylosing spondylitis indices: a prospective study. *J Rheumatol.* 2005 Jan;32(1):80-5.
- [1004] Van Tubergen A, Debats I, Ryser L, Londono J, Burgos-Vargas R, Cardiel MH, et al. Use of a numerical rating scale as an answer modality in ankylosing spondylitis-specific questionnaires. *Arthritis Rheum.* 2002 Jun 15;47(3):242-8.
- [1005] Jones SD, Koh WH, Steiner A, Garrett SL, Calin A. Fatigue in ankylosing spondylitis: its prevalence and relationship to disease activity, sleep, and other factors. *J Rheumatol.* 1996 Mar;23(3):487-90.
- [1006] van Tubergen A, Coenen J, Landewe R, Spoorenberg A, Chorus A, Boonen A, et al. Assessment of fatigue in patients with ankylosing spondylitis: a psychometric analysis. *Arthritis Rheum.* 2002 Feb;47(1):8-16.
- [1007] Calin A, Edmunds L, Kennedy LG. Fatigue in ankylosing spondylitis--why is it ignored? *J Rheumatol.* 1993 Jun;20(6):991-5.
- [1008] Cella D, Lai JS, Chang CH, Peterman A, Slavin M. Fatigue in cancer patients compared with fatigue in the general United States population. *Cancer.* 2002 Jan 15;94(2):528-38.
- [1009] Smets EM, Garssen B, Bonke B, De Haes JC. The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *J Psychosom Res.* 1995 Apr;39(3):315-25.
- [1010] Calin A, Garrett S, Whitelock H, Kennedy LG, O'Hea J, Mallorie P, et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol.* 1994 Dec;21(12):2281-5.
- [1011] van Echteld I, Cieza A, Boonen A, Stucki G, Zochling J, Braun J, et al. Identification of the most common problems by patients with ankylosing spondylitis using the international classification of functioning, disability and health. *J Rheumatol.* 2006 Dec;33(12):2475-83.
- [1012] Rahali-Khachlouf H, Poiradeau S, Fermanian J, Ben Salah FZ, Dziri C, Revel M. [Validity and reliability of spinal clinical measures in ankylosing spondylitis]. *Ann Readapt Med Phys.* 2001 May;44(4):205-12.
- [1013] Kennedy LG, Jenkinson TR, Mallorie PA, Whitelock HC, Garrett SL, Calin A. Ankylosing spondylitis: the correlation between a new metrology score and radiology. *Br J Rheumatol.* 1995 Aug;34(8):767-70.
- [1014] Wanders A, Landewe R, Dougados M, Mielants H, van der Linden S, van der Heijde D. Association between radiographic damage of the spine and spinal mobility for individual patients with ankylosing spondylitis: can assessment of spinal mobility be a proxy for radiographic evaluation? *Ann Rheum Dis.* 2005 Jul;64(7):988-94.

- [1015] Wolfe F, Michaud K. The clinical and research significance of the erythrocyte sedimentation rate. *J Rheumatol*. 1994 Jul;21(7):1227-37.
- [1016] Dougados M, Gueguen A, Nakache JP, Velicitat P, Zeidler H, Veys E, et al. Clinical relevance of C-reactive protein in axial involvement of ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 1999 Apr;26(4):971-4.
- [1017] Spoorenberg A, van der Heijde D, de Klerk E, Dougados M, de Vlam K, Mielants H, et al. Relative value of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in assessment of disease activity in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 1999 Apr;26(4):980-4.
- [1018] Ruof J, Stucki G. Validity aspects of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in ankylosing spondylitis: a literature review. *J Rheumatol*. 1999 Apr;26(4):966-70.
- [1019] Dougados M, Gueguen A, Nakache JP, Velicitat P, Veys EM, Zeidler H, et al. Ankylosing spondylitis: what is the optimum duration of a clinical study? A one year versus a 6 weeks non-steroidal anti-inflammatory drug trial. *Rheumatology (Oxford)*. 1999 Mar;38(3):235-44.
- [1020] Breban M, Vignon E, Claudepierre P, Devauchelle V, Wendling D, Lespessailles E, et al. Efficacy of infliximab in refractory ankylosing spondylitis: results of a six-month open-label study. *Rheumatology*. 2002;41(11):1280-5.
- [1021] Lukas C, Landewe R, Sieper J, Dougados M, Davis J, Braun J, et al. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jan;68(1):18-24.
- [1022] van der Heijde D, Lie E, Kvien TK, Sieper J, Van den Bosch F, Listing J, et al. The ASDAS is a highly discriminatory ASAS-endorsed disease activity score in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2008 Dec 5.
- [1023] Braun J, van der Heijde D, Dougados M, Emery P, Khan MA, Sieper J, et al. Staging of patients with ankylosing spondylitis: a preliminary proposal. *Ann Rheum Dis*. 2002 Dec;61 Suppl 3:iii9-23.
- [1024] Anderson JJ, Baron G, van der Heijde D, Felson DT, Dougados M. Ankylosing spondylitis assessment group preliminary definition of short-term improvement in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2001 Aug;44(8):1876-86.
- [1025] Brandt J, Listing J, Sieper J, Rudwaleit M, van der Heijde D, Braun J. Development and preselection of criteria for short term improvement after anti-TNF alpha treatment in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2004 Nov;63(11):1438-44.
- [1026] Analay Y, Ozcan E, Karan A, Diracoglu D, Aydin R. The effectiveness of intensive group exercise on patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rehabil*. 2003 Sep;17(6):631-6.
- [1027] Kraag G, Stokes B, Groh J, Helewa A, Goldsmith C. The effects of comprehensive home physiotherapy and supervision on patients with ankylosing spondylitis--a randomized controlled trial. *J Rheumatol*. 1990 Feb;17(2):228-33.
- [1028] Kraag G, Stokes B, Groh J, Helewa A, Goldsmith CH. The effects of comprehensive home physiotherapy and supervision on patients with ankylosing spondylitis--an 8-month followup. *J Rheumatol*. 1994 Feb;21(2):261-3.
- [1029] Moll JM, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 1973;3(1):55-78.
- [1030] Cats A. Psoriasis and arthritis. *Cutis*. 1990 Oct;46(4):323-9.
- [1031] O'Neill T, Silman AJ. Psoriatic arthritis. Historical background and epidemiology. *Baillieres Clin Rheumatol*. 1994 May;8(2):245-61.
- [1032] Rahman P, Elder JT. Genetic epidemiology of psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005 Mar;64 Suppl 2:ii37-9; discussion ii40-1.
- [1033] Torre JC, Rodriguez AA, Arribas JM, Ballina J, Riestra JL, Lopez C. Psoriatic arthritis (PA): a clinical, immunological and radiological study of 180 patients. *Br J Rheumatol*. 1991 245-50;30.
- [1034] Veale D, Rogers S, Fitzgerald O. Classification of clinical subsets in psoriatic arthritis. *Br J Rheumatol*. 1994 Feb;33(2):133-8.
- [1035] Taylor WJ, Fellow DE, Helliwell PS. Case definition of psoriatic arthritis. *Lancet*. 2000 Dec 16;356(9247):2095; author reply 6.

- [1036] Gladman DD, Shuckett R, Russell ML, Thorne JC, Schachter RK. Psoriatic arthritis (PSA)--an analysis of 220 patients. *Q J Med.* 1987 Feb;62(238):127-41.
- [1037] Gladman DD. Psoriatic arthritis. *Baillieres Clin Rheumatol.* 1995 May;9(2):319-29.
- [1038] Helliwell PS, Taylor WJ. Classification and diagnostic criteria for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2005 Mar;64 Suppl 2:ii3-8.
- [1039] Bruce IN. Psoriasis arthritis: clinical features. In: Hochberg MC, Silman JS, Smolen ME, Weinblatt M, Weisman M, eds. *Rheumatology, 3rd edn.* Philadelphia: Mosby 2003:1241-52.
- [1040] Savolainen E, Kaipiainen-Seppanen O, Kroger L, Luosujarvi R. Total incidence and distribution of inflammatory joint diseases in a defined population: results from the Kuopio 2000 arthritis survey. *J Rheumatol.* 2003 Nov;30(11):2460-8.
- [1041] Shbeeb M, Uramoto KM, Gibson LE, O'Fallon WM, Gabriel SE. The epidemiology of psoriatic arthritis in Olmsted County, Minnesota, USA, 1982-1991. *J Rheumatol.* 2000 May;27(5):1247-50.
- [1042] Mease PJ, Antoni CE, Gladman DD, Taylor WJ. Psoriatic arthritis assessment tools in clinical trials. *Ann Rheum Dis.* 2005 Mar;64 Suppl 2:ii49-54.
- [1043] Queiro R, Belzunegui J, Gonzalez C, De DJ, Sarasqueta C, Torre JC, et al. Clinically asymptomatic axial disease in psoriatic spondyloarthropathy. A retrospective study. *Clin Rheumatol.* 2002 Feb;21(1):10-3.
- [1044] Schatteman L, Mielants H, Veys EM, Cuvelier C, De Vos M, Gyselbrecht L, et al. Gut inflammation in psoriatic arthritis: a prospective ileocolonoscopy study. *J Rheumatol.* 1995 Apr;22(4):680-3.
- [1045] Bennett RM. Psoriatic arthritis. In: McCarty DJ, ed. *Arthritis and Related Conditions.* Philadelphia: Lea&Febiger 1979:645.
- [1046] Vasey F, Espinoza LR. Psoriatic arthritis. In: Calin A, ed. *Spondyloarthropathies.* Florida: Grune & Stratton 1984:151-85.
- [1047] McGonagle D, Conaghan PG, Emery P. Psoriatic arthritis: a unified concept twenty years on. *Arthritis Rheum.* 1999 Jun;42(6):1080-6.
- [1048] Fournie B, Crognier L, Arnaud C, Zabraniecki L, Lascaux-Lefebvre V, Marc V, et al. Proposed classification criteria of psoriatic arthritis. A preliminary study in 260 patients. *Rev Rhum Engl Ed.* 1999 Oct;66(10):446-56.
- [1049] Chandran V, Schentag CT, Gladman DD. Sensitivity of the classification of psoriatic arthritis criteria in early psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007 Dec 15;57(8):1560-3.
- [1050] Peloso PM, Behl M, Hull P, Reder B. The psoriasis arthritis questionnaire (PAQ) in detection of arthritis among patients with psoriasis. *Arthritis & Rheumatism.* 1997;40 (Suppl 9):S64.
- [1051] Husni ME, Meyer KH, Cohen DS, Mody E, Qureshi AA. The PASE questionnaire: pilot-testing a psoriatic arthritis screening and evaluation tool. *J Am Acad Dermatol.* 2007 Oct;57(4):581-7.
- [1052] Kane D, Stafford L, Bresnihan B, FitzGerald O. A prospective, clinical and radiological study of early psoriatic arthritis: an early synovitis clinic experience. *Rheumatology (Oxford).* 2003 Dec;42(12):1460-8.
- [1053] Gladman DD, Hing EN, Schentag CT, Cook RJ. Remission in psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 2001 May;28(5):1045-8.
- [1054] Gladman DD, Farewell VT, Wong K, Husted J. Mortality studies in psoriatic arthritis: results from a single outpatient center. II. Prognostic indicators for death. *Arthritis Rheum.* 1998 Jun;41(6):1103-10.
- [1055] Wong K, Gladman DD, Husted J, Long JA, Farewell VT. Mortality studies in psoriatic arthritis: results from a single outpatient clinic. I. Causes and risk of death. *Arthritis Rheum.* 1997 Oct;40(10):1868-72.
- [1056] Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol.* 1989 Oct;46(10):1121-3.

- [1057] Webster K, Cella D, Yost K. The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System: properties, applications, and interpretation. *Health Qual Life Outcomes*. 2003;1:79.
- [1058] Belza BL, Henke CJ, Yelin EH, Epstein WV, Gilliss CL. Correlates of fatigue in older adults with rheumatoid arthritis. *Nurs Res*. 1993 Mar-Apr;42(2):93-9.
- [1059] Schentag CT, Cichon J, MacKinnon A, Gladman DD, Urowitz MB. Validation and normative data for the 0–10 point scale version of the fatigue severity scale (FSS). *Arthritis Rheum*. 2000;43:S177.
- [1060] Taylor WJ, Harrison AA. Could the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) be a valid measure of disease activity in patients with psoriatic arthritis? *Arthritis Rheum*. 2004 Jun 15;51(3):311-5.
- [1061] Fernandez-Sueiro JL, Willisch A, Pertega-Diaz S, Tasende JA, Fernandez-Lopez C, Galdo F, et al. Evaluation of ankylosing spondylitis spinal mobility measurements in the assessment of spinal involvement in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009 Mar 15;61(3):386-92.
- [1062] Dernis E, Lavie F, Pavy S, Wendling D, Flipo RM, Saraux A, et al. Clinical and laboratory follow-up for treating and monitoring patients with ankylosing spondylitis: development of recommendations for clinical practice based on published evidence and expert opinion. *Joint Bone Spine*. 2007 Jul;74(4):330-7.
- [1063] Mander M, Simpson JM, McLellan A, Walker D, Goodacre JA, Dick WC. Studies with an enthesitis index as a method of clinical assessment in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 1987 Mar;46(3):197-202.
- [1064] Husted JA, Gladman DD, Cook RJ, Farewell VT. Responsiveness of health status instruments to changes in articular status and perceived health in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 1998 Nov;25(11):2146-55.
- [1065] Husted JA, Gladman DD, Farewell VT, Long JA, Cook RJ. Validating the SF-36 health survey questionnaire in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 1997 Mar;24(3):511-7.
- [1066] EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. The EuroQol Group. *Health Policy*. 1990 Dec;16(3):199-208.
- [1067] Sokoll KB, Helliwell PS. Comparison of disability and quality of life in rheumatoid and psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2001 Aug;28(8):1842-6.
- [1068] Meenan RF, Gertman PM, Mason JH. Measuring health status in arthritis. The arthritis impact measurement scales. *Arthritis Rheum*. 1980 Feb;23(2):146-52.
- [1069] Blackmore MG, Gladman DD, Husted J, Long JA, Farewell VT. Measuring health status in psoriatic arthritis: the Health Assessment Questionnaire and its modification. *J Rheumatol*. 1995 May;22(5):886-93.
- [1070] Husted JA, Gladman DD, Long JA, Farewell VT. A modified version of the Health Assessment Questionnaire (HAQ) for psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 1995 Jul-Aug;13(4):439-43.
- [1071] Stamm TA, Nell V, Mathis M, Coenen M, Aletaha D, Cieza A, et al. Concepts important to patients with psoriatic arthritis are not adequately covered by standard measures of functioning. *Arthritis Rheum*. 2007 Apr 15;57(3):487-94.
- [1072] Mease P, Ganguly L, Wanke E, Yu E, Singh A. How much improvement in functional status is considered important by patients with active psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2004;63 (suppl 1):391.
- [1073] van Gestel AM, Prevoe ML, van 't Hof MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB, van Riel PL. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/International League Against Rheumatism Criteria. *Arthritis Rheum*. 1996 Jan;39(1):34-40.
- [1074] Queiro-Silva R, Torre-Alonso JC, Tinture-Eguren T, Lopez-Lagunas I. A polyarticular onset predicts erosive and deforming disease in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2003 Jan;62(1):68-70.

- [1075] Queiro R, Sarasqueta C, Torre JC, Tinture T, Lopez-Lagunas I. Prevalence and predictors of cervical involvement in psoriatic spondyloarthritis. *J Clin Rheumatol*. 2002 Feb;8(1):23-9.
- [1076] Sarzi-Puttini P, Santandrea S, Boccassini L, Panni B, Caruso I. The role of NSAIDs in psoriatic arthritis: evidence from a controlled study with nimesulide. *Clin Exp Rheumatol*. 2001 2001;19(1 Suppl 22):S17-20.
- [1077] Meyerhoff JO. Exacerbation of psoriasis with meclufenamate. *N Engl J Med*. 1983 Aug 25;309(8):496.
- [1078] Clark DW, Coulter DM. Psoriasis associated with rofecoxib. *Arch Dermatol*. 2003 Sep;139(9):1223.
- [1079] Ben-Chetrit E, Rubinow A. Exacerbation of psoriasis by ibuprofen. *Cutis*. 1986 Jul;38(1):45.
- [1080] Baker H, Ryan TJ. Generalized pustular psoriasis. A clinical and epidemiological study of 104 cases. *Br J Dermatol*. 1968 Dec;80(12):771-93.
- [1081] Woolacott N, Bravo Vergel Y, Hawkins N, Kainth A, Khadjesari Z, Misso K, et al. Etanercept and infliximab for the treatment of psoriatic arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2006 Sep;10(31):iii-iv, xiii-xvi, 1-239.
- [1082] Woolacott NF, Khadjesari ZC, Bruce IN, Riemsma RP. Etanercept and infliximab for the treatment of psoriatic arthritis: a systematic review. *Clin Exp Rheumatol*. 2006 Sep-Oct;24(5):587-93.
- [1083] Gladman DD. Adalimumab, etanercept and infliximab are equally effective treatments for patients with psoriatic arthritis. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2008 Oct;4(10):510-1.
- [1084] Papoutsaki M, Chimenti MS, Costanzo A, Talamonti M, Zangrilli A, Giunta A, et al. Adalimumab for severe psoriasis and psoriatic arthritis: an open-label study in 30 patients previously treated with other biologics. *J Am Acad Dermatol*. 2007 Aug;57(2):269-75.
- [1085] Papoutsaki M, Costanzo A, Chimenti MS, Chimenti S. Adalimumab for the treatment of severe psoriasis and psoriatic arthritis. *Expert Opin Biol Ther*. 2008 Mar;8(3):363-70.
- [1086] Kavanaugh AF, Ritchlin CT. Systematic review of treatments for psoriatic arthritis: an evidence based approach and basis for treatment guidelines. *J Rheumatol*. 2006 Jul;33(7):1417-21.
- [1087] Lubrano E, Helliwell P, Parsons W, Emery P, Veale D. Patient education in psoriatic arthritis: a cross sectional study on knowledge by a validated self-administered questionnaire. *J Rheumatol*. 1998 Aug;25(8):1560-5.
- [1088] Walker UA, Uhl M, Weiner SM, Warnatz K, Lange-Nolde A, Dertinger H, et al. Analgesic and disease modifying effects of interferential current in psoriatic arthritis. *Rheumatol Int*. 2006 Aug;26(10):904-7.
- [1089] Sukenik S, Baradin R, Codish S, Neumann L, Flusser D, Abu-Shakra M, et al. Balneotherapy at the Dead Sea area for patients with psoriatic arthritis and concomitant fibromyalgia. *Isr Med Assoc J*. 2001 Feb;3(2):147-50.
- [1090] Lubrano E, Spadaro A, Parsons WJ, Atteno M, Ferrara N. Rehabilitation in psoriatic arthritis. *J Rheumatol Suppl*. 2009 Aug;83:81-2.
- [1091] Strauss EJ, Alfonso D, Baidwan G, Di Cesare PE. Orthopedic manifestations and management of psoriatic arthritis. *Am J Orthop*. 2008 Mar;37(3):138-47.
- [1092] Zangger P, Gladman DD, Bogoch ER. Musculoskeletal surgery in psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 1998 Apr;25(4):725-9.
- [1093] Zangger P, Esufali ZH, Gladman DD, Bogoch ER. Type and outcome of reconstructive surgery for different patterns of psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2000 Apr;27(4):967-74.
- [1094] Kiltz U, van der Heijde D, Mielants H, Feldtkeller E, Braun J. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis: the patient version. *Ann Rheum Dis*. 2009 Sep;68(9):1381-6.
- [1095] Liga Reumatológica Española (LIRE). [cited; Available from: www.lire.es
- [1096] Confederación Española de Pacientes Reumáticos (CONFEPAR). [cited; Available from: www.pacientesreumaticos.es

- [1097] Ankylosing Spondylitis International Federation (ASIF). [cited; Available from: www.asif.rheumanet.org]
- [1098] Feldtkeller E, Bruckel J, Khan MA. Scientific contributions of ankylosing spondylitis patient advocacy groups. *Curr Opin Rheumatol*. 2000 Jul;12(4):239-47.
- [1099] Newman PA, Bruckel JC. Spondylitis association of America: the member-directed, nonprofit health organization addressing the needs of ankylosing spondylitis patients. *Rheum Dis Clin North Am*. 2003 Aug;29(3):561-74, ix.
- [1100] Barlow JH, Macey SJ, Struthers G. Psychosocial factors and self-help in ankylosing spondylitis patients. *Clin Rheumatol*. 1992 Jun;11(2):220-5.
- [1101] Ehlebracht-Konig I, Bonisch A. [Patient education in the early treatment of ankylosing spondylitis and related forms of spondyloarthritis]. *Wien Med Wochenschr*. 2008;158(7-8):213-7.
- [1102] Davis RM, Wagner EG, Groves T. Advances in managing chronic disease. Research, performance measurement, and quality improvement are key. *BMJ*. 2000 Feb 26;320(7234):525-6.
- [1103] Hill J, Bird HA, Harmer R, Wright V, Lawton C. An evaluation of the effectiveness, safety and acceptability of a nurse practitioner in a rheumatology outpatient clinic. *Br J Rheumatol*. 1994 Mar;33(3):283-8.
- [1104] Alonso A, Vidal J, Tornero J, Carbonell J, Lázaro P, Aguilar MD. Estándares de calidad asistencial en reumatología. *Reumatol Clin*. 2007;3(5):1-20.