



Original

Diferente expresión clínica de los pacientes con espondilitis anquilosante según el sexo en función del tiempo de evolución. Datos de REGISPONSER

Rafaela Ortega Castro^{a,*}, Pilar Font Ugalde^a, M. Carmen Castro Villegas^a, Jerusalén Calvo Gutiérrez^a, Elisa Muñoz Gomariz^a, Pedro Zarco Montejo^b, Raquel Almodóvar^b, Juan Mulero Mendoza^c, Juan Carlos Torre-Alonso^d, Jordi Gratacós Masmitjà^e, Xavier Juanola Roura^f, Rafael Ariza Ariza^g, Pilar Fernández Dapica^h, Luis Francisco Linares Ferrandoⁱ, M. Elia Brito Brito^j, Eduardo Cuende Quintana^k, Carlos Vázquez Galeano^l, Manuel José Moreno Ramos^m, Eugenio Giménez Úbedaⁿ, José Carlos Rodríguez Lozano^o, Manuel Fernández Prada^p, Rubén Queiro Silva^q, Estefanía Moreno Ruzafa^r, Enrique Júdez Navarro^s, Antonio Juan Más^t, Cristina Medrano Le Quement^u, Enrique Ornilla^v, Carlos Montilla Morales^w, Manuel Pujol Busquets^x, Teresa Clavaguera Poch^y, M. Cruz Fernández-Espartero^z, Loreto Carmona Ortell^{Aa} y Eduardo Collantes Estévez^a

^a Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Reina Sofía/IMBIC/Universidad de Córdoba, Córdoba, España

^b Servicio de Reumatología, Fundación Hospital de Alcorcón, Alcorcón, Madrid, España

^c Servicio de Reumatología, Hospital Puerta de Hierro, Madrid, España

^d Servicio de Reumatología, Hospital Monte Naranco, Oviedo, España

^e Servicio de Reumatología, Hospital Parc Taulí, Barcelona, España

^f Servicio de Reumatología, Hospital de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^g Servicio de Reumatología, Hospital Virgen Macarena, Sevilla, España

^h Servicio de Reumatología, Hospital Doce de Octubre, Madrid, España

ⁱ Servicio de Reumatología, Hospital Virgen de La Arrixaca, Murcia, España

^j Servicio de Reumatología, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España

^k Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Madrid, España

^l Servicio de Reumatología, Hospital General S. Jorge, Huesca, España

^m Servicio de Reumatología, Hospital Santa María del Rosell, Murcia, España

ⁿ Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

^o Servicio de Reumatología, Hospital Doctor Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, Islas Canarias, España

^p Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de Guadalajara, Guadalajara, España

^q Servicio de Reumatología, Hospital Central de Asturias, Oviedo, España

^r Servicio de Reumatología, Hospital San Rafael, Barcelona, España

^s Servicio de Reumatología, Hospital Virgen del Perpetuo Socorro, Albacete, España

^t Servicio de Reumatología, Hospital Fundación Son Llàtzer, Mallorca, Islas Baleares, España

^u Servicio de Reumatología, Hospital Internacional Merimar, Alicante, España

^v Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Navarra, Pamplona, Navarra, España

^w Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Virgen de La Vega, Salamanca, España

^x Servicio de Reumatología, Hospital Mutua de Terrassa, Terrassa, Barcelona, España

^y Servicio de Reumatología, Hospital de Palamós, Girona, España

^z Servicio de Reumatología, Hospital de Móstoles, Móstoles, Madrid, España

^{Aa} Unidad de Investigación de la Fundación Española de Reumatología, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 13 de diciembre de 2011

Aceptado el 19 de septiembre de 2012

On-line el 7 de marzo de 2013

Palabras clave:

Espondilitis anquilosante

R E S U M E N

Objetivo: Establecer las características diferenciales según el sexo y el tiempo de evolución de la enfermedad en aquellos pacientes diagnosticados de espondilitis anquilosante (EA) asistidos en consultas de reumatología de toda España, incluidos en el Registro Español de Espondiloartritis (REGISPONSER), así como la repercusión diagnóstica y terapéutica que ello conlleva.

Pacientes y métodos: Estudio transversal y observacional de 1.514 pacientes con EA seleccionados de entre 2.367 con espondiloartritis incluidos en REGISPONSER. En cada paciente se evaluaron y registraron de modo exhaustivo los datos demográficos, epidemiológicos, sociosanitarios, clínicos, analíticos,

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: orc84@hotmail.com, ecollantes@ser.es (R. Ortega Castro).

Bath Ankylosing Spondylitis
Radiographic Index Spine
Diferencias clínicas
Sexo
REGISPONER

radiológicos y terapéuticos previstos en el protocolo de REGISPONER que componen el Conjunto Mínimo Básico que identifica la enfermedad. La función física se evaluó mediante «Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index». La actividad clínica mediante velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva y «Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index» (BASDAI). A cada paciente se le realizaron radiografías anteroposterior de pelvis, anteroposterior y lateral de columna lumbar y lateral de columna cervical, y se puntuaron según el índice «Bath Ankylosing Spondylitis Radiographic Index Spine» (BASRI-Spine), que mide el daño estructural.

Resultados: De los 1.514 pacientes seleccionados, 1.131 (74.7%) eran hombres. Encontramos que existen diferencias significativas en la edad tanto al inicio de los síntomas como en el día de la inclusión entre ambos grupos, siendo menor en los hombres. También obtuvimos diferencias en el tiempo de evolución de la enfermedad, que fue menor en el grupo de las mujeres. En cuanto a la existencia de antecedentes de EA entre los familiares de primer grado, las formas familiares fueron más frecuentes entre las mujeres, también resultó superior en éstas la puntuación media del BASDAI, con independencia del tiempo de evolución. Por el contrario, la mejoría del dolor con la toma de antiinflamatorios no esteroideos fue mayor en el caso de los hombres, así como la severidad radiológica, ambas de forma significativa.

Conclusiones: Entre los pacientes con EA españoles existen algunas diferencias en las manifestaciones clínicas y cuando se controló según el tiempo de evolución, también encontramos diferencias radiológicas según el sexo; los hombres muestran más daño estructural, mientras que las mujeres presentan mayor actividad. Estos datos sugieren que el fenotipo de EA difiere entre géneros, lo que puede influir en el manejo diagnóstico y posterior elección terapéutica.

© 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Different clinical expression of patients with ankylosing spondylitis according to gender in relation to time since onset of disease. Data from REGISPONER

A B S T R A C T

Keywords:
Ankylosing spondylitis
Bath Ankylosing Spondylitis
Radiographic Index Spine
Clinical differences
Sex
REGISPONER

Objective: To describe the differential characteristics by gender and time since disease onset in patients diagnosed with ankylosing spondylitis (AS) attending the Spanish rheumatology clinics, including those on the “Spanish Registry of spondyloarthritis” (REGISPONER), as well as the diagnostic and therapeutic implications that this entails.

Patients and methods: This is a transversal and observational study of 1514 patients with AS selected from 2367 spondyloarthritis cases included in REGISPONER. For each patient, the demographics, epidemiology, geriatric, clinical, laboratory, radiological, and therapeutic aspects were evaluated and comprehensively recorded under the aegis of REGISPONER, constituting the Minimum Basic identifying data for the disease. Physical function was assessed by Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI). Clinical activity was evaluated using erythrocyte sedimentation rate, C reactive protein and Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI). Each patient underwent pelvic anteroposterior, anteroposterior and lateral lumbar spine as well as lateral cervical spine x rays; they were scored according to the Bath Ankylosing Spondylitis Spine Radiographic Index, which measures structural damage.

Results: Of the 1514 patients screened, 1131 (74.7%) were men. We found significant differences in age at onset of symptoms as well as in the day of inclusion, between the two groups, being lower in men. We also obtained differences in the duration of the disease, which was lower in women. As for the existence of a history of AS among first-degree relatives, family forms were more common among women. The mean BASDAI score was also higher in women, regardless of time since onset of disease. In contrast, the improvement of pain with the use of NSAID's and radiological severity were higher in men, both reaching statistical significance.

Conclusions: Among the Spanish AS patients, there are some differences in the clinical manifestations, even when the time since onset of disease was controlled; we also found radiological differences by gender; men showing more structural damage, while women were more active. These data suggest that the phenotype of AS differs between genders. This can influence the subsequent diagnostic approach and therapeutic decisions.

© 2011 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La espondilitis anquilosante (EA) es el prototipo del grupo de enfermedades denominado espondiloartritis y, como en la mayoría de estas, se trata de una enfermedad inflamatoria crónica que afecta fundamentalmente a la columna vertebral y las articulaciones sacroilíacas, pudiendo afectar a articulaciones periféricas y/o entesis^{1,2} Es una enfermedad potencialmente grave que puede causar una importante discapacidad funcional y, en última instancia, fusión axial (anquilosis). Aunque se considera una enfermedad que afecta mayoritariamente a hombres, tanto en su frecuencia como intensidad, estudios recientes demuestran que una proporción significativa de los pacientes con EA son mujeres, aproximadamente 2 a 3 hombres por cada mujer³⁻⁶; además, la enfermedad en las

mujeres no es tan benigna como se pensaba, siendo en muchos casos causa reconocida de limitación funcional⁷. El frecuente retraso en el diagnóstico de la EA puede ser debido, en gran parte, a la falta de reconocimiento de la presencia de esta enfermedad en las mujeres⁸.

En abril del 2004 el Grupo Español para el Estudio de las Espondiloartritis de la Sociedad Española de Reumatología (GRESSER) puso en marcha un proyecto con el fin de crear un Registro Nacional de Espondiloartropatías llamado REGISPONER, a través de una base de datos central informatizada (SQLserver) y compartida vía Internet (<http://biobadaser.ser.es/cgi-bin/regisponser/index.html>). Hasta el momento, han participado 31 servicios de reumatología de 31 hospitales ubicados en 19 provincias, que abarcaban el espectro de la población española tanto en número de

habitantes, como en sus condiciones sociales, laborales y económicas. En la actualidad, cuenta con más de 2.000 pacientes y dispone de datos sobre las características de los pacientes, aspectos clínicos, presentación radiológica y respuesta terapéutica. Este registro ha sido la base para describir las características clínicas, sociodemográficas, analíticas y radiológicas, y los parámetros metrológicos de los pacientes con espondiloartritis en España^{1,9}.

En este artículo se establecen las características diferenciales según el sexo y el tiempo de evolución de la enfermedad en aquellos pacientes diagnosticados de EA, así como la repercusión diagnóstica y terapéutica que ello conlleva. Para ello hemos comparado las características clínicas y los resultados radiográficos y funcionales, así como las posibles diferencias de severidad, teniendo en cuenta el sexo y los años de evolución de la enfermedad.

Pacientes y métodos

Pacientes

Para este estudio se seleccionó a 1.514 pacientes con EA de los 2.367 que componen la base de REGISPONER, de los cuales 1.131 (74,7%) eran hombres y 383 (25,3%) mujeres. Los detalles pormenorizados acerca de la metodología y la recopilación exhaustiva de los datos incluidos en REGISPONER han sido publicados previamente^{1,9}.

Datos recopilados

En cada centro, un reumatólogo previamente entrenado fue responsable de la evaluación del paciente, la recogida de datos y el cumplimiento de los criterios de inclusión. Para nuestro estudio hemos tenido en cuenta las siguientes variables: edad (años), sexo, raza (blanca/otras), antecedentes familiares de primer grado (sí, no), hábito tabáquico (fuma o ha fumado/no fumador), estado civil (casado/soltero), tipo de trabajo (sedentario, moderado, intenso), incapacidad laboral por EA y presencia del antígeno leucocitario humano HLA-B27. Asimismo, también se recogieron la medicación previa y actual usada por cada paciente (incluyendo el uso de metotrexato, sulfasalazina, leflunomida, infliximab y etanercept) y mejoría del dolor con antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Otros datos recogidos incluían la presencia de sintomatología periférica, como artritis, entesitis, uveítis y coxitis, la presencia de artroplastia de cadera y la clínica sistémica (afectación cardiaca, renal, neurológica y pulmonar) (todas ellas categorizadas como sí o no). Para medir la discapacidad, los pacientes fueron encuestados para completar el «Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index» (BASFI)¹⁰. Para medir la actividad de la enfermedad, tuvimos en cuenta los valores de las siguientes variables cuantitativas: velocidad de sedimentación globular (VSG), proteína C reactiva (PCR) y la autocomplimentación del «Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index» (BASDAI)¹¹. A cada paciente se le realizaron radiografías anteroposterior de pelvis, anteroposterior y lateral de columna lumbar y lateral de columna cervical, y se puntuaron según el índice «Bath Ankylosing Spondylitis Radiographic Index Spine» (BASRI-Spinal)¹², que mide el daño estructural.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de las características clínicas, epidemiológicas y radiográficas, y de las variables analíticas según el sexo y el tiempo de evolución de la enfermedad. Para ello dicha variable se estratificó en 4 grupos (de 0 a 9 años, de 10 a 19, de 20 a 39 y de 40 años o más de evolución). Posteriormente, se analizó el primer subgrupo creando una nueva variable (de 0-4 años, de 5 a 7 y de 8 a 10 años). Se calcularon la media aritmética y la desviación típica para las variables cuantitativas, y las frecuencias absolutas y

los porcentajes para las cualitativas. El estudio bivalente se realizó mediante la prueba de la t de Student para datos independientes para las variables cuantitativas y la prueba de la chi al cuadrado para las variables cualitativas. Los valores de «p» se ajustaron con el test de Finner. Posteriormente, se realizó un ANOVA factorial univariante con ajuste de Sidak para las comparaciones múltiples para establecer las diferencias de BASDAI, el BASFI, el BASRI, la VSG y la PCR según el sexo y el tiempo de evolución de la enfermedad.

Todos los contrastes fueron bilaterales y se consideraron significativos aquellos donde $p < 0,05$.

Resultados

Características demográficas y clínicas

En la [tabla 1](#) se expresan las diferencias sociodemográficas y clínicas entre hombres y mujeres con EA, de los 1.514 pacientes seleccionados. Encontramos que existían diferencias significativas entre ambos grupos tanto en la edad media en el día de la inclusión, como al inicio de la sintomatología, siendo menor en ambos casos en los hombres. Igualmente, obtuvimos diferencias significativas en el tiempo medio de evolución de la enfermedad, menor en las mujeres. En cuanto a la existencia de antecedentes de EA entre los familiares de primer grado, las formas familiares fueron más frecuentes en este último grupo. Para el resto de las características sociodemográficas no se observaron diferencias entre ambos grupos, al igual que para la expresión clínica, excepto para la presencia de lumbalgia, más frecuente entre los hombres.

En cuanto al tratamiento utilizado, no se encontraron diferencias significativas entre sexos en los fármacos utilizados previamente. Al inicio de la enfermedad, la proporción de hombres que usaban sulfasalazina fue mayor que la de las mujeres 87,9% (IC del 95%, 86,26-89,54) vs. 83,3% (IC del 95%, 81,73-84,87), $p = 0,03$. La mejoría del dolor con la toma de AINE fue de forma significativa más favorable en los hombres.

Actividad de la enfermedad

Para valorar la actividad de la enfermedad tuvimos en cuenta el BASDAI, la VSG y la PCR. Comparadas con los hombres, las mujeres tenían una puntuación media del BASDAI superior, independientemente del tiempo de evolución de la enfermedad, encontrándose diferencias significativas en todos los casos, salvo en aquellos pacientes cuya enfermedad tenía un tiempo de evolución entre 20 y 39 años. Esta diferencia se acentuó en el grupo de 40 años o más de evolución de la enfermedad, donde observamos que tanto la puntuación media del BASDAI como los niveles de VSG y PCR fueron significativamente superiores en el grupo de las mujeres que en el de los hombres: BASDAI (cm) de 5,25 (2,06) (IC del 95%, 4,18-6,32) vs. 4,01 (2,39) (IC del 95%, 3,62-4,40), $p = 0,033$; VSG (mm/h) de 36,56 (26,37) (IC del 95%, 29,14-43,97) vs. 17,85 (17,08) (IC del 95%, 15,01-20,70), $p < 0,001$, y PCR (mg/l) de 19,60 (30,44) (IC del 95%, 13,39-25,81) vs. 8,42 (10,69) (IC del 95%, 6,03-10,81), $p = 0,001$.

Tanto la puntuación media del BASDAI como los niveles de PCR se incrementaron significativamente en el grupo de los hombres con los años de evolución de la enfermedad.

Resultados radiográficos

Los hallazgos radiológicos fueron más severos en los hombres, con una puntuación media del BASRI en columna de 6,66 (3,47) (IC del 95%, 6,45-6,87) vs. 4,60 (2,67) (IC del 95%, 4,33-4,87) en mujeres, $p < 0,001$. Ajustando por el tiempo de evolución de la enfermedad, observamos que la puntuación media del BASRI en columna se agravaba de forma significativa en ambos grupos con el paso de los años, obteniéndose en todos los casos peor resultados en los hombres. En

Tabla 1
Características sociodemográficas y clínicas diferenciales de los 1.514 pacientes con EA según el sexo

	Hombres (n = 1131)	Mujeres (n = 383)	p ^a
Características sociodemográficas			
Edad (años)	48,6 (13,2)	46,7 (11,7)	0,017
Edad al inicio de los síntomas (años)	26,7 (10,6)	28,2 (10,3)	0,017
Edad al diagnóstico (años)	34,6 (12,1)	35,5 (11,3)	NS
Tiempo de evolución (años)	21,9 (13,5)	18,5 (11,7)	0,007
Historia familiar de EA (%)	17,9	27,7	0,007
Hábito tabáquico (%)	8,7	8,5	0,007
Casados (%)	77,6	77,6	NS
Tipo de trabajo (%)			
Sedentario	31,0	31,3	NS
Moderado	52,4	55,8	NS
Intenso	16,7	12,9	
Incapacidad laboral por EA (%)	66,2	54,1	NS
HLA B 27 positivo (%)	83,2	80,3	NS
Características clínicas			
Lumbalgia (%)	72,4	66,1	0,017
Síndrome sacroilíaco (%)	42,1	45,4	NS
Cervicalgia (%)	11,6	9,1	NS
Artritis periférica (%)			
MMII	16,9	17,2	NS
MMSS	4,0	6,0	NS
Entesitis (%)	7,3	7,3	NS
Uveítis (%)	20,5	24,0	NS
Coxitis (%)	4,6	2,3	NS
Prótesis de cadera (%)	4,5	2,4	NS
Afectación cardíaca (%)	2,2	1	NS
Afectación renal (%)	2,6	0,3	NS
Afectación neurológica (%)	1,1	0,5	NS
Afectación pulmonar (%)	1,7	0,8	NS

Los datos muestran la media \pm DE para las variables cuantitativas, y las frecuencias absolutas (%) para las cualitativas.

EA: espondilitis anquilosante; HLA: antígeno leucocitario humano; MMII: miembros inferiores; MMSS: miembros superiores; NS: no significativo.

^a Prueba de la t de Student para datos independientes y prueba de la chi al cuadrado, «p» corregida por la prueba de Finner.

el subgrupo de 0 a 10 años observamos cómo significativamente el BASRI en la columna se incrementó con el paso de los años en los hombres. Al comparar ambos grupos, confirmamos que ya desde las primeras etapas de la enfermedad la puntuación media del BASRI en la columna fue superior en los hombres, excepto en el grupo de 5-7 años, donde no se obtuvieron diferencias.

Discapacidad funcional

Globalmente, el BASFI aumentó de forma significativa con el tiempo de evolución de la enfermedad, aunque no podemos decir que existieran diferencias según el género.

Discusión

La revisión de los estudios publicados anteriormente mostró que las mujeres tenían más artritis periférica y menos cambios radiográficos a nivel axial. En nuestro estudio, no encontramos diferencias en relación con la presencia de afectación periférica en función del sexo, aunque sí con respecto a la afectación axial, siendo mayor en hombres con una mejor respuesta al uso de AINE. Aunque nuestro estudio confirma que los hombres presentan mayor daño radiográfico que las mujeres, parece que hay una aparente contradicción, puesto que aunque el daño estructural fue significativamente mayor en los hombres los resultados funcionales son los mismos entre ambos grupos. El estudio de Gran et al.³ demostró que no había diferencias de género en cuanto a movilidad de la columna vertebral. Por otro lado, el estudio de Dagfinrud et al.¹³ encontró que los cambios en la movilidad de la columna no explicaban las diferencias observadas en la función; además, la relación entre el daño estructural radiográfico y la pérdida de función sigue siendo desconocida. Incluso en los estudios sobre artritis reumatoide que han examinado esta cuestión más ampliamente, la naturaleza de la relación entre los daños radiográficos y la pérdida funcional es

controvertida, y puede variar a lo largo del curso temporal de la enfermedad¹⁴⁻¹⁶. Esta discrepancia entre daño radiológico y pérdida funcional puede ser el resultado de que las mujeres tienen más artritis periféricas. La prevalencia de HLA B27 entre las mujeres con EA es equivalente a la de los hombres⁴. Con los datos obtenidos de nuestro estudio en la población española, podemos concluir que existen diferencias en las manifestaciones clínicas y radiológicas de la EA según el sexo. Hemos observado que los hombres muestran más daño estructural que las mujeres con similar tiempo de evolución de la enfermedad. Así mismo el daño también se incrementa con la evolución temporal de la enfermedad independientemente del género. A pesar de que el daño radiográfico en las mujeres es menor, este grupo presenta mayor actividad. Estos datos sugieren que el fenotipo de EA difiere entre géneros, pudiendo influir en el manejo diagnóstico y la posterior elección terapéutica. En relación con los datos genéticos, no se muestran diferencias en cuanto a la presencia de positividad para el HLA-B27, aunque las mujeres presentan más antecedentes familiares de primer grado, pudiendo sugerir un tipo de herencia diferente en relación al sexo.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes y que todos los pacientes incluidos en el estudio han recibido información suficiente y han dado su consentimiento informado por escrito para participar en dicho estudio.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Este trabajo se ha podido realizar gracias a la financiación no restrictiva de las compañías Abbott, Schering-Plough (actualmente MSD) y Wyeth España (actualmente Pfizer), gestionada a través de la Fundación Española de Reumatología (FER).

Bibliografía

- Miranda García MD, Font Ugalde P, Muñoz Gomáriz E, Collantes E, Zarco P, Gonzalez Fernández C, et al. Registro Nacional de Pacientes con Espondiloartropatías (REGISPONSER). Análisis descriptivo de los 2367 pacientes españoles incluidos. *Reumatol Clin.* 2008;3 Supl 4:S48-55.
- Khan MA. Update on spondyloarthropathies. *Ann Intern Med.* 2002;135:896-907.
- Gran JT, Ostensen M, Husby G. A clinical comparison between males and females with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 1985;12:126-9.
- Hill HFH, Hill AGS, Bodmer JG. Clinical diagnosis of ankylosing spondylitis in women and relation to presence of HLA-B27. *Ann Rheum Dis.* 1976;35:267-70.
- Carbone LD, Cooper C, Michet CJ, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Melton LJ. Ankylosing spondylitis in Rochester, Minnesota, 1935-1989: is the epidemiology changing? *Arthritis Rheum.* 1992;35:1476-82.
- Gomez KS, Raza K, Jones SD, Kennedy LG, Calin A. Juvenile onset ankylosing spondylitis more girls than we thought. *J Rheumatol.* 1997;24:735-7.
- Stone M, Warren RW, Bruckel J, Cooper D, Cortinovis D, Inman RD. Juvenile onset ankylosing spondylitis is associated with worse functional outcomes than adult-onset ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2005;53:445-51.
- Lee W, Reveille JD, Davis J, Learch TJ, Ward MM, Weisman MH. Are there gender differences in severity of ankylosing spondylitis. Results from the PSOAS cohorte. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:633-8. <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2006.060293>
- Collantes E, Zarco P, Muñoz E, Juanola X, Mulero J, Fernández-Sueiro JL, et al. Disease pattern of spondyloarthropathies in Spain: description of the first registry (REGISPONSER). *Rheumatology.* 2007;46:1309-15.
- 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;21:2281-5.
- Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A, et al. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol.* 1994;21:2286-91.
- Calin A, Mackay K, Santos H, Brophy S. A new dimension to outcome: application of the Bath ankylosing spondylitis radiology index. *J Rheumatol.* 1999;26:988-92.
- Dagfinrud H, Kjekshus I, Mowinckel P, Hagen KB, Kvien TK. Impact of functional impairment in ankylosing spondylitis: impairment, activity limitation, and participation restrictions. *J Rheumatol.* 2005;32:516-23.
- Odegard S, Landewe R, van der Heijde D, Kvien TK, Mowinckel P, Uhlig T. Association of early radiographic damage with impaired physical function in rheumatoid arthritis: a ten-year, longitudinal observational study in 238 patients. *Arthritis Rheum.* 2006;54:68-75.
- Welsing PM, van Gestel AM, Swinkels HL, Kienemeny LA, van Riel PL. The relationship between disease activity, joint destruction, and functional capacity over the course of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2001;44:2009-17.
- Wolfe F. A reappraisal of HAQ disability in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2000;43:2751-61.