

Primer documento de consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de antagonistas del TNF- α en las espondiloartritis

Panel de Expertos de la Sociedad Española de Reumatología (SER)*

*Al final del manuscrito se ofrece la relación de miembros del Panel de Expertos de la SER

Introducción

Las espondiloartritis o espondiloartropatías inflamatorias son un conjunto de enfermedades reumáticas crónicas que comparten diversas características inmunogenéticas, clínicas, radiológicas y evolutivas¹. Dentro de este grupo se incluyen las siguientes entidades: espondilitis anquilosante (EA), artritis reactiva, artritis psoriásica, artritis asociada a las enfermedades inflamatorias intestinales como la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, un subgrupo de enfermos con artritis crónica juvenil y pacientes con rasgos clínicos de espondiloartritis que cumplen los criterios del Grupo Europeo para el Estudio de las Espondiloartritis (ESSG)² y/o los de Amor³, pero que no reúnen criterios de una espondiloartritis definida y que se engloban dentro del término de espondiloartritis indiferenciada; muchos de estos pacientes acabarán evolucionando hacia una espondiloartritis definida.

Aunque consideradas como entidades diferentes, la EA y la afectación axial de alguna de las otras entidades definidas del grupo son indistinguibles; asimismo, hay casos de espondiloartritis indiferenciada que pueden evolucionar a cuadros clínicos superponibles a la EA desde el punto de vista clínico y funcional.

Algunos estudios epidemiológicos evidencian que las espondiloartritis en su conjunto pueden tener una prevalencia similar o incluso superior a la de la propia artritis reumatoide (AR), con marcadas diferencias según la raza y el ámbito geográfico estudiados^{4,5}. Muchos de estos pacientes desarrollan una enfermedad discapacitante con deformidades articulares importantes, pérdida de la capacidad funcional y deterioro de su calidad de vida, a pesar del tratamiento⁶.

Las medidas terapéuticas disponibles hasta la actualidad para la EA se basan fundamentalmente en el uso de los

fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), que junto a la terapia física constituyen la piedra angular del tratamiento, con una eficacia demostrada sobre todo en el control del dolor y la rigidez vertebrales⁷. A diferencia de la AR, en la que se constituyen como los pilares fundamentales de la terapia medicamentosa, existe poca evidencia científica de que los denominados fármacos modificadores de enfermedad (FAME) como el metotrexato (MTX), la salazopirina, la leflunomida, las sales de oro, los antimálaricos, etc., sean realmente eficaces en la EA. En esta enfermedad, sólo la salazopirina ha demostrado, en estudios controlados, que es efectiva, aunque de forma modesta, sobre sus manifestaciones periféricas⁸. La situación es distinta en la artritis psoriásica, donde diversos FAME han resultado eficaces en la disminución de la actividad inflamatoria pero sin que haya evidencia contrastada de efecto beneficioso en la progresión del daño estructural⁹.

Cabe señalar que hay un porcentaje notable de pacientes afectados por las distintas espondiloartritis que son refractarios a estos FAME. En este contexto es importante destacar la utilidad de los agentes antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) infliximab (anticuerpo monoclonal quimérico anti-TNF- α) y etanercept (proteína de fusión del receptor soluble del TNF- α) en diversas espondiloartritis. Diferentes estudios controlados han demostrado la eficacia de ambos fármacos en el control de la actividad inflamatoria de pacientes con EA¹⁰⁻¹² y artritis psoriásica^{13,14} resistentes al tratamiento convencional. Además, existen evidencias preliminares de un posible efecto protector sobre la progresión del daño estructural. Todavía no existen estudios controlados publicados con otros agentes biológicos como adalimumab (anticuerpo humano antagonista del TNF- α) o anakinra (antagonista del receptor de IL-1).

Al igual que en el caso de la AR, para la que la Sociedad Española de Reumatología (SER) redactó un documento de consenso con posteriores actualizaciones¹⁵, se ha considerado conveniente hacer el primer documento de consenso de la SER sobre el uso de terapias biológicas en espondiloartritis en el adulto. Para llevar a cabo el citado consenso se ha dispuesto de una revisión de la evi-

Correspondencia: Dr. J. Mulero.
Coordinador del Panel de Expertos.
Sociedad Española de Reumatología
Recoletos 9, 1º A. 28001 Madrid, España.
Correo electrónico: jmulero@arrakis.es

Manuscrito recibido el 17-2-2005 y aceptado el 28-2-2005.

dencia científica de los temas más controvertidos. Este documento debe ser analizado como un conjunto de recomendaciones (y no como una guía clínica estricta), que puede servir de referencia para todos aquellos médicos especialistas en reumatología y profesionales con interés en el tratamiento de las espondiloartritis.

Antes de concretar los objetivos terapéuticos, el panel considera necesario definir los instrumentos y criterios de actividad de la enfermedad que deberían utilizarse para el control y seguimiento de los pacientes con espondiloartritis.

Criterios de actividad de la enfermedad

En todos los pacientes con espondiloartritis debería evaluarse un conjunto mínimo de parámetros que permita medir y cuantificar la actividad de la enfermedad. Dichos parámetros, que pueden variar según si el cuadro clínico del paciente es axial o periférico, serían los siguientes:

- Cuestionario BASDAI: se recomienda utilizar el cuestionario BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) como el mejor criterio para evaluar la actividad de la enfermedad de los pacientes con EA. Recientemente se ha comprobado su eficacia para otras espondiloartritis, tanto en las formas axiales como en las periféricas¹⁶. Dicho cuestionario, si bien se basa sólo en medidas subjetivas sobre el grado e intensidad del dolor y la rigidez articular, está ampliamente aceptado como un instrumento válido para conocer la actividad de la enfermedad¹⁷; además, en fechas recientes se ha validado su versión española¹⁸.
- Valoración global de la enfermedad por el paciente en escala analógica visual (0 a 10 cm) o numérica (0 a 10), que se ha demostrado de gran utilidad en la evaluación de la respuesta terapéutica a agentes biológicos¹⁹.
- Dolor raquídeo (axial) de naturaleza inflamatoria (nocturno), en escala analógica visual (0 a 10 cm) o numericovisual (0 a 10).
- Recuento de articulaciones inflamadas y de entesitis periférica, en el caso de enfermedad periférica.
- Velocidad de sedimentación globular (VSG) y/o proteína C reactiva, como marcador biológico de inflamación, en todas las formas de espondiloartritis.

El Panel considera también recomendable utilizar el índice BASFI²⁰ como medida de discapacidad funcional. Como índices metrológicos se recomienda recoger al menos el Schöber modificado, la expansión torácica, la distancia occipucio-pared y la flexión lateral del tronco. Aunque no se hace ninguna recomendación concreta para la valoración del daño estructural, se considera útil hacer un seguimiento con técnicas de imagen (preferentemente radiología convencional), tanto en las formas axiales como periféricas de espondiloartritis.

Se acordó definir la enfermedad como activa si cumple los siguientes requisitos durante un período igual o superior a 12 semanas:

- Para formas axiales, un BASDAI igual o superior a 4, asociado al menos a uno de los siguientes: *a)* valoración del estado de la enfermedad por el enfermo igual o superior a 4 cm; *b)* dolor raquídeo (identificado como raquialgia inflamatoria) igual o superior a 4 cm; *c)* elevación de reactantes de fase aguda (VSGlobular y/o proteína C reactiva).
- Para formas periféricas, artritis y/o entesitis en una o más localizaciones, asociado al menos a uno de los siguientes: *a)* valoración del estado de la enfermedad por el enfermo igual o superior a 4 cm; *b)* elevación de reactantes de fase aguda (VSG y/o proteína C reactiva).

Objetivo terapéutico

El objetivo ideal del tratamiento en las distintas espondiloartritis es conseguir la remisión de la enfermedad, pero al igual que sucede en la AR, este hecho es inalcanzable en la mayoría de pacientes. Además, en las espondiloartritis, las manifestaciones clínicas (axiales y periféricas: sinovitis, entesitis) y el curso clínico son más heterogéneos con marcadas diferencias, no sólo entre los distintos pacientes, sino en el mismo paciente durante diferentes fases de la evolución de su enfermedad. Esta circunstancia, junto con la existencia de diferentes entidades nosológicas y una menor experiencia y validación de los criterios de actividad y remisión de la enfermedad, hacen más compleja la definición de los objetivos terapéuticos. En líneas generales podríamos decir que el objetivo sería reducir al mínimo la actividad inflamatoria de la enfermedad que conduzca a una mejoría significativa de los signos y síntomas como la inflamación articular, el dolor y la rigidez, tanto axial como periférica, y preserve su capacidad funcional manteniendo una buena calidad de vida. Obviamente, el control sobre el daño estructural sería otro objetivo deseable. Para mejorar el pronóstico de los pacientes, es imprescindible realizar un diagnóstico y un tratamiento lo más temprano posible.

El Panel considera que el paciente no debería tener un grado de actividad de la enfermedad, más allá del cual se considere que la enfermedad no está suficientemente controlada, y en este caso debe ser motivo de reconsideración terapéutica. En este documento, se hace énfasis especial en la EA y en la artritis psoriásica, las 2 enfermedades del grupo de las espondiloartritis en las que existe aprobación en nuestro país para el uso de terapias biológicas; no obstante, las mismas recomendaciones pueden servir, teniendo en cuenta las características propias de cada paciente, al resto de espondiloartritis.

Espondilitis anquilosante

El objetivo terapéutico deseable sería conseguir un nivel de actividad clínica lo más bajo posible, que idealmente correspondería a un índice BASDAI igual o inferior a 2 y una valoración global de la enfermedad por debajo de 2 cm en la escala analógica visual, lo que indicaría la práctica ausencia de dolor y rigidez articular. No obstante, se consideran aceptables unos niveles de BASDAI, estado global de la enfermedad por el paciente y de dolor raquídeo (inflamatorio), inferiores a 4 cm.

La persistencia de actividad después de que el paciente se haya sometido a un tratamiento convencional correcto es testimonio de que la enfermedad no está adecuadamente controlada y se debe considerar un cambio de estrategia terapéutica, según las recomendaciones que se expondrán más adelante.

Al igual que sucede con los criterios ACR de respuesta a la terapia en la AR, los criterios ASAS²¹ que se emplean en las espondiloartritis, deben ser los utilizados para demostrar la eficacia de diversos fármacos en ensayos clínicos o estudios observacionales, pero no son adecuados para evaluar la respuesta terapéutica en la práctica clínica diaria.

Artritis psoriásica

El objetivo terapéutico puede variar en función de la forma clínica. En las formas axiales (espondilitis) el objetivo será el mismo que en la EA. En las formas oligoarticulares es deseable una remisión completa de la sinovitis, mientras que en las formas poliarticulares podría ser tolerable un número de articulaciones inflamadas inferior o igual a 3. No obstante, existen algunas circunstancias (tanto en la artritis psoriásica como en el resto de espondiloartritis) donde 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, pueda ser considerada como fracaso terapéutico y obligue a replantear la estrategia terapéutica.

En circunstancias similares estarían los pacientes con entesopatía persistente o manifestaciones extraarticulares no controladas, como la uveítis anterior aguda de repetición.

Agentes biológicos disponibles

Actualmente disponemos de 2 antagonistas del TNF- α : etanercept e infliximab, con indicación registrada tanto para la EA como para la artritis psoriásica.

Las dosis recomendadas para EA y artritis psoriásica son de 25 mg subcutáneos 2 veces/semana para etanercept, y de 5 mg/kg de peso en infusión intravenosa cada 6-8 semanas para infliximab.

No existen datos que avalen la superioridad de un antagonista del TNF- α sobre otro, por lo que la elección concreta dependerá del criterio médico y de las circunstancias particulares de cada paciente. Además, por su diferente estructura y mecanismo de acción, la falta de respuesta a uno de ellos no implica necesariamente la ineficacia de otro. Es por ello que los miembros del panel consideran que los 2 agentes deben estar disponibles y accesibles para la práctica terapéutica, sin ningún tipo de prioridad o jerarquía ajena a la de la propia evidencia científica.

En la EA, los antagonistas del TNF se utilizan en monoterapia, sin asociación con MTX o salazopirina. En la artritis psoriásica el MTX es efectivo, tanto en la afectación articular como en la cutánea, y se puede considerar su asociación con los antagonistas del TNF, aunque no existe evidencia clara de que aumente su eficacia o disminuya su toxicidad. Existen datos en la bibliografía, que sugieren que la terapia anti-TNF puede ser eficaz en el tratamiento de pacientes con espondiloartritis que presentan amiloidosis secundaria con afectación renal²² o uveítis²³ refractaria a terapia convencional. En este sentido, este panel sugiere considerar el tratamiento anti-TNF como una alternativa terapéutica en estos casos.

Recientemente se han publicado algunos estudios abiertos que sugieren que el anakinra (antagonista del receptor de la IL-1) para espondiloartritis²⁴, y el adalimumab (anticuerpo monoclonal humano recombinante anti-TNF- α) para psoriasis y artritis psoriásica²⁵, pueden ser alternativas terapéuticas eficaces en pacientes refractarios a terapia convencional. Sin embargo, este Panel considera necesaria la confirmación de estos datos con otros estudios antes de incluir estos tratamientos como alternativas de terapia biológica en estos pacientes.

Indicaciones de terapia biológica en pacientes con espondiloartritis

Antes de la utilización de terapia biológica en pacientes con espondiloartritis es necesario instaurar un tratamiento correcto con AINE y/o antirreumáticos modificadores de enfermedad clásicos.

En la enfermedad con afectación exclusivamente axial 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 de los AINE. Los inhibidores específicos de la COX2 (coxibs) son también eficaces^{6,27}, aunque las dudas sobre la seguridad cardiovascular de estos agentes obligan a recomendar precaución en su utilización.

Cuando exista afectación periférica, además del tratamiento con AINE, debe haberse utilizado salazopirina a dosis de 2-3 g/día durante 4 meses.

En presencia de entesitis, dactilitis o monoooligoartritis deben haberse probado infiltraciones locales con glucocorticoides. Aunque no es necesario, se recomienda, cuando sea posible, la utilización de sinovectomía química o isotópica en el caso de monoartritis.

En la artritis psoriásica deben haberse utilizado al menos 2 fármacos modificadores de la enfermedad. Tanto el MTX²⁸ como la salazopirina²⁹ y recientemente la leflunomida³⁰, han confirmado en estudios controlados su efectividad en la artritis psoriásica. Las pautas recomendadas son las siguientes:

- 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 artritis, se aumentará a 20-25 mg. Si tras 2 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).
- Sulfasalazina: 2-3 g diarios durante al menos 3-4 meses.
- Leflunomida: 20 mg/día durante 3 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 diarios.

No existen prácticamente datos sobre la eficacia de la combinación de fármacos en espondiloartritis. Un estudio reciente apunta una discreta mayor eficacia, de la combinación MTX-ciclosporina frente a MTX en monoterapia en la artritis psoriásica³¹. No obstante, este Panel considera que no hay suficiente evidencia científica para recomendar el uso de terapia combinada con fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad, como paso previo obligado al uso de agentes biológicos en la artritis psoriásica.

La identificación de productos bacterianos en la sinovial de pacientes con artritis reactiva ha llevado a la evaluación de determinados antibióticos en el tratamiento de las espondiloartritis. Sin embargo, los ensayos clínicos realizados no han demostrado su eficacia³²⁻³⁴, por lo que no se considera necesario ni se aconseja el uso de estos fármacos antes de iniciar terapias biológicas.

En un único estudio controlado, el pamidronato intravenoso mostró una eficacia moderada sobre las formas axiales de espondiloartritis³⁵. Dado que otros estudios abiertos³⁶ no han corroborado estos resultados, no se considera necesario su uso antes de iniciar tratamiento biológico.

El tratamiento con agentes antagonistas del TNF en espondiloartritis estará indicado, si a pesar de un tratamiento convencional correcto, la enfermedad permanece

activa según los criterios señalados previamente. Una afectación radiológica extensa o la limitación absoluta de movilidad pero con criterios de actividad no excluye la utilización de agentes biológicos.

En los pacientes previamente tratados, antes de considerar la terapia biológica se debe comprobar si habían recibido un tratamiento correcto de acuerdo a las dosis y pautas recomendadas en el apartado anterior y proceder según la situación en cada caso:

- Si ha sido tratado correctamente y persisten criterios de actividad, se recomienda iniciar terapia con un antagonista del TNF.
- Si no ha sido tratado correctamente, se recomienda antes de considerar terapia con antagonistas del TNF, completar o reiniciar el tratamiento siguiendo las pautas recomendadas.
- En el caso particular de pacientes en los que la espondiloartritis hubiese entrado en remisión con un FAME concreto, éste se hubiese suspendido y la enfermedad se hubiese reactivado, se recomienda un nuevo ciclo de tratamiento con el FAME que indujo remisión, antes de considerar la terapia con antagonistas del TNF.

Valoración de la respuesta terapéutica a agentes antagonistas del TNF- α

Con el uso de antagonistas del TNF en las espondiloartritis se persigue, como mínimo, el mismo nivel de eficacia que con el tratamiento convencional, como se ha definido previamente (objetivo terapéutico). No obstante, y dado que estos agentes representan el último escalón dentro de la estrategia terapéutica, se pueden considerar aceptables ciertos niveles de actividad clínica, aunque quedarán fuera del objetivo terapéutico deseable, siempre que se valore el riesgo/beneficio de este tipo de terapias.

Así pues, se considerará que un paciente responde a terapias biológicas si tras 12 semanas de tratamiento o bien cumple el objetivo terapéutico o bien sus parámetros de actividad se reducen de la siguiente forma:

- En las formas axiales una disminución del BASDAI del 50% o una disminución de 2 respecto a los valores previos al tratamiento y una disminución del 50% (o en 2 cm en la escala EVA) en al menos uno de los siguientes: valoración del estado de la enfermedad por el enfermo, dolor raquídeo o reactantes de fase aguda (VSG y/o proteína C reactiva).
- En las formas periféricas su desaparición o al menos una disminución del 50% en el número de articulaciones o entesis inflamadas y la disminución del 50% (o en 2 cm en la escala EVA) en al menos uno de los siguientes: valoración del estado de la enfermedad por el enfermo o reactantes de fase aguda (VSG y/o proteína C reactiva).

Una vez iniciado tratamiento con antagonistas del TNF se evaluará la respuesta terapéutica a los 3-4 meses. Si con el agente utilizado se obtiene la respuesta clínica previamente reseñada, se continuará el tratamiento de forma indefinida realizando cada 3-4 meses las evaluaciones anteriormente indicadas. Si a los 4 meses no hay respuesta según los criterios antes señalados, o bien el paciente deja de responder posteriormente, se puede cambiar a otro antagonista del TNF. Si una vez agotadas las opciones de tratamiento con agentes biológicos no se ha alcanzado respuesta y queda alguno de los tratamientos no biológicos por utilizar, se recomienda valorar su administración.

Si no se ha alcanzado respuesta pero se observa una mejoría superior al 20% en el BASDAI, y dado que ya se han utilizado las opciones terapéuticas más eficaces actualmente disponibles, el Panel considera que se debe mantener el tratamiento con el agente biológico que el clínico considere de elección, salvo que alguno de los tratamientos no biológicos previamente utilizados hubiera sido más efectivo, en cuyo caso se recomienda valorar su reinstauración.

Evaluación y seguimiento de los pacientes en terapias biológicas

La evaluación inicial y la monitorización durante el seguimiento de los pacientes con espondiloartritis en tratamiento con antagonistas del TNF- α debe realizarse siguiendo las mismas pautas aconsejadas para pacientes con AR. Dichas recomendaciones se recogen en la segunda actualización del consenso de la SER sobre terapia biológica en esta enfermedad¹⁵, por lo que se remite al lector a dicho documento, donde se describen a fondo. El médico debe conocer con detalle la ficha técnica de los distintos productos y ajustarse a las recomendaciones establecidas.

Al igual que en el caso de la AR, debe prestarse una atención especial al posible desarrollo de infecciones durante el tratamiento. A pesar de que, a diferencia de la AR, no se ha demostrado un aumento de incidencia de tuberculosis en pacientes con espondiloartritis sometidos al tratamiento convencional respecto a la población general, en los primeros estudios controlados con infliximab en EA^{10,37}, se describieron algunos casos de tuberculosis durante los primeros meses de tratamiento; por tanto, es imprescindible también en estos pacientes hacer una búsqueda de infección tuberculosa latente antes de iniciar terapia antagonista del TNF- α , realizando tratamiento en el caso de que la búsqueda haya resultado positiva, siguiendo las mismas recomendaciones y precauciones que en el caso de la AR¹⁵. Dichos pacientes también pueden estar expuestos a otras infecciones oportunistas como listeriosis o histoplasmosis. Debería prestarse mayor atención a la posibilidad de aparición de aspergilosis, espe-

cialmente en los pacientes con EA y afectación pulmonar (fibrosis apical), ya que esta población tiene un riesgo basal más acentuado para su desarrollo³⁸. En fechas recientes se han comunicado diversos casos de abscesos retrofaríngeos en enfermos con EA tratados con fármacos biológicos, desconociéndose si ésta es una circunstancia particular de este tipo de pacientes³⁹.

Por otra parte, al igual que en la AR, los pacientes con espondiloartritis tratados con antagonistas del TNF- α pueden desarrollar fenómenos de autoinmunidad (anticuerpos antinucleares, anti-ADN, antifosfolípidos, etc.), con una prevalencia similar a la observada en la AR y casi siempre sin repercusión clínica⁴⁰.

En el caso de las posibles complicaciones de la terapia biológica (linfomas, enfermedad desmielinizante, insuficiencia cardíaca) deben seguirse las mismas recomendaciones y precauciones que en el caso de la AR¹⁵.

Conclusiones

Los agentes antagonistas del TNF son ya una realidad en el tratamiento de los pacientes con EA y artritis psoriásica. El que otras entidades definidas dentro del grupo de la espondiloartritis puedan ser totalmente indistinguibles de la EA clásica haría válida la aplicación de dichos agentes en éstas.

En el presente consenso se han adaptado a nuestro entorno asistencial las recomendaciones de indicación y monitorización de los agentes antagonistas del TNF en pacientes con espondiloartritis.

Es probable que los agentes antagonistas del TNF- α cambien de forma notable el pronóstico de las espondiloartritis. Existen datos que sugieren que estos tratamientos pueden cambiar la historia natural de estas enfermedades⁴¹. Sin embargo, los antagonistas del TNF son fármacos de alto coste, de los que aún se dispone de información limitada acerca de su seguridad a largo plazo. Por estos motivos, el panel considera que su aplicación se ha de llevar a cabo por profesionales médicos habituados a su indicación y seguimiento, dentro de una estrategia terapéutica global y escalonada. Estas circunstancias, junto con la posible aparición de nuevas terapias biológicas, hará imprescindible una revisión periódica del presente consenso.

*Relación de miembros del Panel de Expertos

Enrique Batlle (Hospital General Alicante, Alicante); Juan de Dios Cañete Crespillo (Hospital Clínic, Barcelona); Eduardo Collantes (Hospital Reina Sofía, Córdoba); José Luis Fernández-Sueiro (CHU Juan Canalejo, A Coruña); Manuel Figueroa (Hospital de Donosti, San Sebastián); C. González-Fernández (Gregorio Marañón Madrid); Jordi Gratacós (CH Parc Taulí, Sabadell); Xavier Juanola Roura (Hospital de Bellvitge, Barcelona); Emilio Martín-Mola (Hospital La Paz, Madrid); Juan Mulero (Hospital Puerta de Hierro, Madrid); Raimon Sanmartí i Sala (Hospital Clínic, Barcelona); Jesús Tornero (Hospital Universitario Guadalajara, Guadalajara); Juan Carlos Torre-Alonso (Oviedo); Pedro Zarco (Hospital de Alcorcón, Madrid).

Bibliografía

- Van der Linden S, Van der Heijden D. Classification of spondyloarthropathies. En: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weissman MH, editors. *Rheumatology*. Edinburgh: Mosby (Elsevier); 2003. p. 1149-51.
- Dougados M, Van der Linden SM, Jhulin R, Huitfeldt B, Amon B, Colin A, et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum*. 1991; 34:1218-27.
- Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. Critères de classification des Spondylarthropathies. *Rev Rhum Mal Ost*. 1990;57:85-9.
- Braun J, Bollow M, Remlinger G, Eggens, Rudwaleit M, Distler, et al. Prevalence of spondyloarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis Rheum*. 1998;41:58-67.
- Gran JT, Husby G. The epidemiology of ankylosing spondylitis. *Semin Arthritis Rheum*. 1993;22:319-34.
- Braun J, Pincus T. Mortality, course of disease and prognosis of patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2002;20 Suppl 28: S16-22.
- Kochler L, Kuipers JG, Zeidler H. Managing seronegative spondylarthritides. *Rheumatology*. 2000;39:360-8.
- 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;42:2325-9.
- Mease PJ. Recent advances in the management of psoriatic arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2004;16:366-70.
- Van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, Sieper J, Dewoody K, Williamson P, et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum*. 2005;52:582-91.
- Gorman JD, Sack KE, Davis JD. Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor α . *N Engl J Med*. 2002;346:1349-56.
- 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;63:1594-600.
- Antoni CE, Krueger GC, De Vlam K, Birba C, Beutler A, Guzzo C, et al. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis*. Published Online First January 27th, 2005. doi:10.1136/ard.2004.032268.
- 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;356:385-90.
- Rodríguez-Valverde V, Álvaro-Gracia JM, Andreu JL, Batlle J, Tornero J. Segunda actualización del consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre la terapia biológica en artritis reumatoide. *Rev Esp Reumatol*. 2004;31:394-401.
- Heuft-Dorenbosch L, Van Tubergen A, Spoorenberg A, Landewe R, Dougados M, Mielants H, et al. The influence of peripheral arthritis on disease activity in ankylosing spondylitis patients as measured with the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *Arthritis Rheum*. 2004;51:154-9.
- Garret SL, Jenkinson TR, Whitelock HC, Kennedy LG, Gainsford G, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis. The Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI). *J Rheumatol*. 1994;21:2286-91.
- Ariza-Ariza R, Hernández-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.
- Stone MA, Inman RD, Wright JG, Maetzel A. Validation exercise of the Ankylosing Spondylitis Assessment Study (ASAS) group response criteria in ankylosing spondylitis patients treated with biologics. *Arthritis Rheum*. 2004;51:316-20.
- Calin A, Garrett S, Whitelock H, Kennedy LG, O'Hea AJ, 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.
- Anderson JJ, Baron G, Van der Heijde D, Nelson DT, Dougados M. Ankylosing spondylitis assessment group preliminary definition of short-term improvement in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2001;44: 1876-86.
- Gottenberg JE, Merle-Vicent 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 follow-up report of tolerability and efficacy. *Arthritis Rheum*. 2003;48: 2019-24.
- Rosenbaum JT, Smith JR. Anti-TNF α therapy for eye involvement in spondyloarthropathy. *Clin Exp Rheumatol*. 2002;20 Suppl 28:S143-45.
- Tan AL, Marzo-Ortega H, O'Connor P, Fraser A, Emery P, McGonagle D. Efficacy of anakinra in active ankylosing spondylitis: a clinical and magnetic resonance imaging study. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:1041-5.
- Chew AL, Bennett A, Smith CH, Barker J, Kirkham B. Successful treatment of severe psoriasis and psoriasis arthritis with adalimumab. *Br J Dermatol*. 2004;151:492-6.
- Dougados M, Behier JM, Jolchine I, Calin A, Van der Heijde D, Olivier I, et al. Efficacy of celecoxib, a cyclooxygenase 2-specific inhibitor, in the treatment of ankylosing spondylitis: a six-week controlled study with comparison against placebo and against a conventional nonsteroidal anti-inflammatory drug. *Arthritis Rheum*. 2001;44:180-5.
- Van der Heijde D, Baraf HSB, Ramos-Remus C, Colin A, Weaver AL, Schiff M, et al. Evaluation of the efficacy of etorocoxib in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2005;52:1205-15.
- Abu-Shakra M, Gladman DD, Thorne JC, Long J, Farewell VT. Long-term methotrexate therapy in psoriatic arthritis: clinical and radiological outcome. *J Rheumatol*. 1995;22:241-5.
- 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;38:618-27.
- 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;50:1939-50.
- Fraser AD, Van Kuijk AW, Westhovens R, Karim Z, Wakefield R, Geraards AH, et al. A randomised, double-blind, placebo controlled, multicentre trial of combination therapy with methotrexate plus cyclosporin in patients with active psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005. [Epub ahead of print].
- 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;42:1386-96.
- 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;42:1894-7.
- Smieja M, MacPherson DW, Kean W, Schmuck ML, Goldsmith CH, Buchanan W, et al. Randomised, blinded, placebo controlled trial of doxycycline for chronic seronegative arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2001;60:1088-94.
- 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;46:766-73.
- Haibel H, Brandt J, Rudwaleit M, Soerensen H, Sieper S, Braun J. Treatment of active ankylosing spondylitis with pamidronate. *Rheumatology*. 2003;42:1018-20.
- Van den Bosch F, Kruihof 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;46:755-65.
- Pamuk ON, Harmandar O, Tosun B, Yoruk Y, Cakir N. A patient with ankylosing spondylitis who presented with chronic necrotising aspergillosis. Report on one case and review of the literature. *Clin Rheumatol*. En prensa 2005.
- Baeten D, Kruihof 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;62:829-34.
- 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;6:535-43.
- De Keyser F, Baeten D, Van den Bosch F, Kruihof E, Verbruggen G, Mielants H, et al. Structure-modifying capacity of anti-tumor necrosis factor-alpha therapy in ankylosing spondylitis. *Drugs*. 2004;64:2793-811.